

Abteilung für Gastroenterologie

Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock

Dissertation

Die Aktivität von Colitis ulcerosa im Verlauf von 20 Jahren

Zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Rostock vorgelegt von

Birgit Zahradka



Verteidigt am: 22.02.2011

Gutachter:

Prof. Dr. med. M. Zeitz, Direktor der Medizinischen Klinik I, Charité

Prof. Dr. med. J. Mössner, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und
Rheumatologie, Universitätsklinik Leipzig

Prof. Dr. med. J. Emmrich, Oberarzt Abteilung für Gastroenterologie Universitätsklinik
Rostock

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>3</u>
1.1	CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN	3
1.2	COLITIS ULCEROSA	3
1.2.1	EPIDEMIOLOGIE	3
1.2.2	KLINIK	3
1.2.3	DIAGNOSTIK	4
1.2.4	PATHOGENESE	4
1.2.5	THERAPIE	4
1.2.6	PROGNOSE	5
1.3	ZIELSTELLUNG	6
<u>2</u>	<u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	<u>7</u>
2.1	PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSZEITRAUM	7
2.2	BERECHNUNG DES CAI NACH RACHMILEWITZ	9
2.3	INDEX NACH TRUELOVE UND WITTS	10
<u>3</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>11</u>
3.1	ALTER BEI ERSTDIAGNOSE	11
3.2	KOLEKTOMIE IM LANGZEITVERLAUF	13
3.3	EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN UND KOMPLIKATIONEN	16
3.4	ENTZÜNDUNGS-AUSDEHNUNG IM VERLAUF VON 15 JAHREN	17
3.5	KRANKHEITS-AKTIVITÄT IM VERLAUF VON 20 JAHREN	18
3.5.1	SCHUBANZAHL IM VERLAUF VON 20 JAHREN	18
3.5.2	CAI IM VERLAUF VON 20 JAHREN	21
3.5.3	TRUELOVE - AKTIVITÄTSINDEX IM VERLAUF VON 20 JAHREN	23
3.5.4	ANZAHL DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE IM VERLAUF VON 20 JAHREN	25
3.5.5	MEDIKATION IM VERLAUF VON 20 JAHREN	27
3.5.6	LABORWERTE IM VERLAUF VON 15 JAHREN	28
3.5.7	ABHÄNGIGKEIT DES VERLAUFS VON EINZELNEN FAKTOREN	30
<u>4</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>34</u>

4.1	EPIDEMIOLOGIE DES UNTERSUCHTEN PATIENTENGUTES	34
4.2	KOLEKTOMIE IM LANGZEITVERLAUF	35
4.3	EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN	36
4.4	KOLONKARZINOM BEI COLITIS ULCEROSA	37
4.5	ENTZÜNDUNGS AUSDEHNUNG IM VERLAUF	38
4.6	AKTIVITÄT IM VERLAUF VON 20 JAHREN	39
4.7	METHODENKRITIK	45
4.8	FAZIT FÜR DIE PRAXIS	46
<u>5</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>47</u>
<u>6</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>49</u>
<u>7</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>50</u>
<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>51</u>
<u>9</u>	<u>POSTERPRÄSENTATION</u>	<u>61</u>
<u>10</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>61</u>
<u>11</u>	<u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</u>	<u>62</u>

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die Colitis ulcerosa (C.u.) zählt neben dem Morbus Crohn (M.C.) zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In 10% der Fälle kann eine chronisch entzündliche Darmerkrankung weder der C.u. noch dem M.C. zugeordnet werden. Bei der ulzerösen Kolitis beschränkt sich die Erkrankung auf das Kolon, wobei es kontinuierlich von distal nach proximal befallen wird. Bei dem M.C. kann dahingegen diskontinuierlich der gesamte Gastrointestinaltrakt befallen sein.

1.2 Colitis ulcerosa

1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der C.u. in Europa wird auf 3-13/100.000 Einwohner geschätzt. Dabei wird ein Nord-Süd-Gefälle beschrieben [10](#), [57](#), [58](#), [59](#), [60](#), [26](#), [22](#), [19](#), [20](#), [34](#), [17](#), [19](#), [15](#), [35](#), [21](#), [29](#), [16](#), [14](#), [38](#). Wobei es Hinweise gibt, daß weniger die geographische Lage, als die Unterschiede im sozioökonomischen Standard eine niedrigere Inzidenz in den südlichen Ländern zur Folge haben [37](#), [10](#), [96](#), [93](#), [91](#), [86](#), [85](#). In anderen Ländern mit westlichem Lebensstandard, wie z.B. den USA, wird eine ähnliche Inzidenz beschrieben [90](#). Männer scheinen etwas häufiger an C.u. zu erkranken als Frauen [21](#), [17](#), [36](#), [19](#), [34](#), [18](#), [58](#), [61](#), [62](#), [92](#). Die Erstdiagnose wird am häufigsten in der 3. und 4. Lebensdekade gestellt [26](#), [22](#), [19](#), [20](#), [34](#), [17](#), [19](#), [15](#), [35](#), [21](#), [29](#), [16](#), [14](#), [38](#), wobei prinzipiell die Erkrankung in jedem Lebensalter auftreten kann [37](#).

1.2.2 Klinik

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch – rezidivierende Erkrankung des Dickdarmes, wobei sich die Entzündung auf die Schleimhaut beschränkt. Die Entzündungsausdehnung ist unterschiedlich, sie kann nur distal bestehen, bis zum Coecum fortschreiten oder sogar das terminale Ileum, als so genannte Backwash Ileitis [4](#), [78](#), [80](#) befallen. Klinisch bemerkbar wird sie durch blutige, schleimige Durchfälle [4](#), [2](#), [3](#), [1](#), die mit Tenesmen einhergehen können. Es können auch extraintestinale Manifestationen [5](#), wie Arthritis, primäre skleröse Cholangitis, Hauterkrankungen, wie Pyoderma gangraenosum oder Erythema nodosum vorkommen. Ein akuter Schub kann Wochen bis Monate andauern.

1.2.3 Diagnostik

Die Anamnese und Klinik geben erste Hinweise auf das eventuelle Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. In Zusammenschau mit den Befunden aus der Endoskopie und histologischen Untersuchung der Stufenbiopate kann eine primär korrekte Diagnose in ungefähr 80-90% der Fälle gestellt werden [78](#). Da sich die C.u., bis auf einzelne Ausnahmen, auf das Kolon beschränkt, ist die endoskopische Untersuchung der Wahl die Koloskopie. Sie dient zur Diagnosesicherung, Aktivitäts- sowie Verlaufsbeurteilung. Die typischen Veränderungen bei einer beginnenden C.u. sind durch Schleimhautödem, Erythem und Kontaktvulnerabilität gekennzeichnet. Mit Zunahme der Schwere der Entzündung treten die namensgebenden Mucosaulzerationen auf. Nach längerem Krankheitsverlauf kann es zu Narben- und Pseudopolypenbildung bis hin zur Aufhebung der Kolonarchitektur mit Verlust der Haustren kommen [78](#). Da das endoskopische, wie auch das histologische Bild nicht spezifisch für eine C.u. sind [78](#), [79](#), [80](#), müssen diese Befunde immer in Zusammenschau mit der Anamnese und der Klinik gesehen werden. Vor allem ist ein Ausschluss anderer entzündlicher Darmerkrankungen, z.B. bakterieller Genese, voranzustellen.

1.2.4 Pathogenese

Die genaue Ursache für die Krankheitsentstehung ist noch nicht bekannt, jedoch wurden in den letzten Jahrzehnten viele Erkenntnisse hinzugewonnen, die zum Verständnis der Pathogenese der Colitis ulcerosa beigetragen haben. Es wird angenommen, dass eine genetische Prädisposition zusammentreffend mit begünstigenden Umwelteinflüssen [27](#), [37](#), [58](#), Veränderungen der Darmflora, sowie einer Fehlregulation des intestinalen Immunsystems zum Ausbruch der Krankheit führen [6](#), [7](#).

1.2.5 Therapie

Auf Grund der vermuteten autoimmunen Genese der Erkrankung, werden entzündungshemmende Medikamente als Therapie eingesetzt. Topische Medikamente werden nur bei distalen Kolitiden und Linkskolitiden angewendet [101](#). Bei Entzündung über die linke Flexur hinaus müssen systemisch wirkende Medikamente zum Einsatz kommen [8](#). Zur Remissionserhaltung werden je nach Entzündungslokalisation topische oder orale Aminosalicylate eingesetzt. Eine Alternative ist die Gabe von Probiotika, die einen gleichen Effekt auf den Remissionserhalt haben [112](#), [113](#), [114](#), , [115](#), [116](#). Bei einem Schub kann versucht werden, mit Erhöhung der Salicylatdosis die Entzündung zu

stoppen. Gelingt dies nicht, so besteht die nächste Therapiestufe in der Einnahme von Glukokortikoiden, die bei einem schweren Schub auch parenteral verabreicht werden können [102](#). Im weiteren Verlauf sollten die Glukokortikoide dann ausgeschlichen werden. Besteht eine Glukokortikoidabhängigkeit der Erkrankung, so wird, um Nebenwirkungen, wie z.B. Diabetes mellitus, Osteoporose oder Wundheilungsstörungen zu vermeiden, mit der Therapie von Azathioprin [111](#), [116](#) begonnen. Diese wird dann meist über Jahre fortgeführt, bis eventuelle Nebenwirkungen auftreten oder ein Auslassversuch auf Grund langjähriger Remission erfolgen kann. Bei Kontraindikationen gegen Azathioprin kann 6-Mercaptopurin gegeben werden [116](#). Bei unzureichendem Ansprechen auf systemische Glukokortikoide bei schwerer Colitis wird die zusätzliche Gabe unter Beachtung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Ciclosporin A empfohlen [103](#), [106](#), [105](#), [104](#), [116](#). Als Alternative steht Tacrolimus zur Verfügung [107](#), [108](#), [116](#). In den letzten Jahren wurde der Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab für die Remissionseinleitung bei steroidrefraktärer schwerer C.u. zugelassen [109](#), [110](#). In verschiedenen Studien wurde ein positiver Effekt der Leukozytenapherese auf Patienten mit Nichtansprechen auf Glukokortikoide gezeigt [117](#). Kann durch Ausschöpfen aller therapeutischen Maßnahmen keine Remission erreicht werden, kommt es zu schweren Komplikationen wie Darmperforation, massiver Blutung, oder bei Auftreten von Dysplasien und Karzinomen, ist die Proktokolektomie indiziert. Diese stellt, in Bezug auf die Kolonentzündung, gleichzeitig eine kurative Maßnahme dar [118](#).

1.2.6 Prognose

Vor Beginn der Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Kortikosteroiden und Sulphasalazinen, die in den 50er Jahren eingeführt wurden, war die Colitis ulcerosa mit einer erhöhten Mortalität verbunden [119](#), [9](#). In der heutigen Zeit ist die Überlebensrate im Vergleich zu Nichtbetroffenen kaum herabgesetzt [21](#), [32](#), [37](#), [63](#), [99](#). Lediglich im Jahr nach der Diagnose ist eine leicht erhöhte Mortalität zu verzeichnen [13](#), [24](#), [32](#). Wobei für Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt älter als 50 Jahre sind, ein höheres Risiko besteht an Kolitis bedingten Ursachen zu versterben [32](#), [25](#), [70](#).

1.3 Zielstellung

Der chronische Charakter der ulzerösen Kolitis ist bekannt. Es gibt viele Studien, die den Langzeitverlauf der C.u. hinsichtlich der Mortalität, der Kolektomierate und der Kolonkarzinomentstehung untersuchten [13](#), [25](#), [68](#), [81](#), [99](#), [95](#), [88](#), [23](#), [24](#), [63](#), [64](#), [69](#). Es gibt jedoch nur wenige Studien, die den Krankheitsverlauf über 10 Jahre nach Erstdiagnose hinaus hinsichtlich der Krankheitsaktivität analysierten. Ärzte und Patienten haben häufig den Eindruck einer nachlassenden klinischen Aktivität über die Zeit. Ziel dieser Studie war es, dies zu überprüfen und zu objektivieren. Dies sollte mit dem Vergleich von Schubanzahl über die Jahre, sowie mit dem Vergleich von verschiedenen etablierten Aktivitätsindizes während des Krankheitsverlaufes erfolgen. Weiterhin galt zu analysieren, ob die Prognose des Krankheitsverlaufes von verschiedenen Faktoren, wie dem Alter, der Krankheitsausbreitung, dem Geschlecht oder der Medikation abhängig war. Anhand von endoskopischen Befunden ist die initiale Entzündungsausbreitung, sowie die Entzündungsausdehnung im Verlauf untersucht worden. In der jüngsten Literatur wurde eine Tendenz zu niedrigeren Kolektomieraten im Vergleich zu zurückliegenden Jahrzehnten beschrieben. Ebenso wurde ein niedrigeres Risiko für die Entstehung eines Kolonkarzinoms bei C.u.-Patienten als früher beschrieben. Dies galt es in unserem Patientengut zu untersuchen. Außerdem sollte eine Charakterisierung des hiesigen Patientenguts hinsichtlich Alter bei Erstdiagnose und dem Geschlechterverhältnis erfolgen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Untersuchungszeitraum

Retrospektiv wurden die Patienten mit Colitis ulcerosa analysiert, die im Zeitraum von 1996 bis 2006 in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock waren. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn oder Colitis indeterminata. Zunächst konnten 208 Patienten mit C.u. ermittelt werden. Diese wurden auf das Alter bei Erstdiagnose untersucht.

Für die Bewertung des Langzeitverlaufes wurden alle Patienten analysiert, die einen Krankheitsverlauf von mindestens 15 Jahren hatten, deren Erstdiagnose also spätestens 1992 gestellt wurde. Hinzugezogen wurden zur Beurteilung des Langzeitverlaufes außerdem noch 15 Patienten aus der ambulanten Versorgung von Fr. Dr. Schwesinger, einer niedergelassenen Internistin in Stralsund, so dass von insgesamt 62 Patienten der Krankheitsverlauf über mindestens 15 Jahre untersucht werden konnte.

Die Krankenakten von den Patienten mit C.u. und entsprechend langem Krankheitsverlauf wurden auf folgende Schwerpunkte untersucht:

- Patientendaten: Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht
- Eigenanamnese: Zeitpunkt Erstdiagnose C.u., Beschwerdebeginn, Schubanzahl, kolitisbedingte Krankenhausaufenthalte, Komplikationen, extraintestinale Manifestationen, Nebendiagnosen
- Laborwerte: BSG, CRP, Hk, Hb, Leukozyten, Thrombozyten (jeweils der Wert, der innerhalb eines 5-Jahresabschnittes am weitesten vom jeweiligen Referenzbereich abwich)
- Therapie: Medikamente, Zeitpunkt der Kolektomie
- Endoskopiebefunde: Entzündungsausbreitung

Als akuten Schub definierten wir eine Erhöhung der Stuhlfrequenz einhergehend mit blutigen Stühlen. Bei chronischer Aktivität definierten wir als Schub eine Verstärkung der Symptomatik mit Erhöhung der Medikamentendosis oder Notwendigkeit zur Therapieerweiterung.

Aus den anamnestischen Angaben des Patienten und Angaben des Arztes während eines akuten Schubes wurde der Colitis Activity - Index (CAI) nach Rachmilewitz 55, sowie der Index nach Truelove und Witts 75 für jeden floriden Schub bestimmt.

2.2 Berechnung des CAI nach Rachmilewitz

Tabelle 1: CAI nach Rachmilewitz

Parameter	Bewertungskriterien	Score
Anzahl der Stühle pro Woche	<18	0
	18-35	1
	36-60	2
	>60	3
Blut im Stuhl	Keines	0
	Wenig	2
	Viel	4
Patientenzustand	Gut	0
	Durchschnittlich	1
	Schlecht	2
	Sehr schlecht	3
Bauchschmerzen/ Krämpfe	Keine	0
	Leichte	1
	Mäßige	2
	Schwere	3
Körpertemperatur (Kolitis-bedingt)	37-38	0
	>38	3
Extraint.	Iritis	3
Manif.	E. Nodosum	3
	Arthritis	3
Labor	Hb<6,25 mmol/l	4

Krankheitsaktivitätsgruppen des CAI:

Remission	<4
Leichter Schub	4-7
Mittelschwerer Schub	8-9
Schwerer Schub	>9

2.3 Index nach Truelove und Witts

Tabelle 2: Index nach Truelove und Witts

	1	2	3
Stuhlfrequenz	< 4 pro Tag	*	> 6 pro Tag
Blut im Stuhl	nur wenig	*	deutlich
Fieber	Keines	*	> 37,5
Tachykardie	Keine	*	> 90/min
Anämie	nicht schwer	*	Hb < 75% d.Norm
BSG in der ersten Stunde	< 30 mm	*	> 30 mm

* = Werte, die sich weder Kategorie 1 noch 3 zuordnen lassen.

Aktivität des Schubes:

Schwer: mindestens 1 Kriterium in Kategorie 3

Mäßig: mindestens ein Kriterium in Kategorie 2, keines in 3

Leicht: kein Kriterium in Kategorie 2 und 3

Daraufhin wurde für jeden Patienten ein Zeitraster erstellt, in dem für jeweils 5 Jahre von Diagnose an die Anzahl der Schübe, die Medikation, der schlechteste Laborparameter, der höchste Aktivitätsindex und das Befallsmuster beschrieben wurden.

Lagen für die Patienten nicht alle Informationen für den Untersuchungszeitraum von mindestens 15 Jahren vor, so wurde der jeweilige ambulant behandelnde Arzt hinzugezogen.

Die Daten wurden mit SPSS ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Alter bei Erstdiagnose

Bei 208 Patienten wurde das Alter bei Erstdiagnose ermittelt. Hierbei zeigte sich ein Erkrankungsgipfel (58,6% der Patienten) im Alter von 20 – 39 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 34,24 Jahre. 93 (44,7%) Patienten waren männlich, 115 (55,3%) weiblich. Das entsprach einem Verhältnis von 1:1,2.

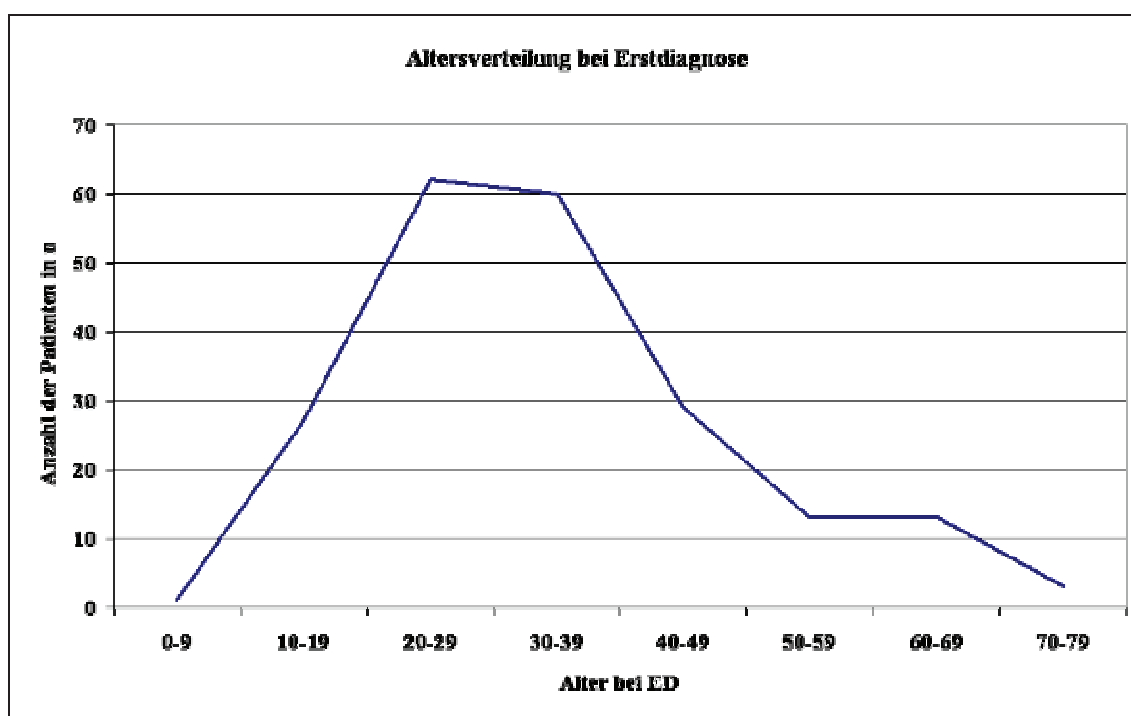


Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnose

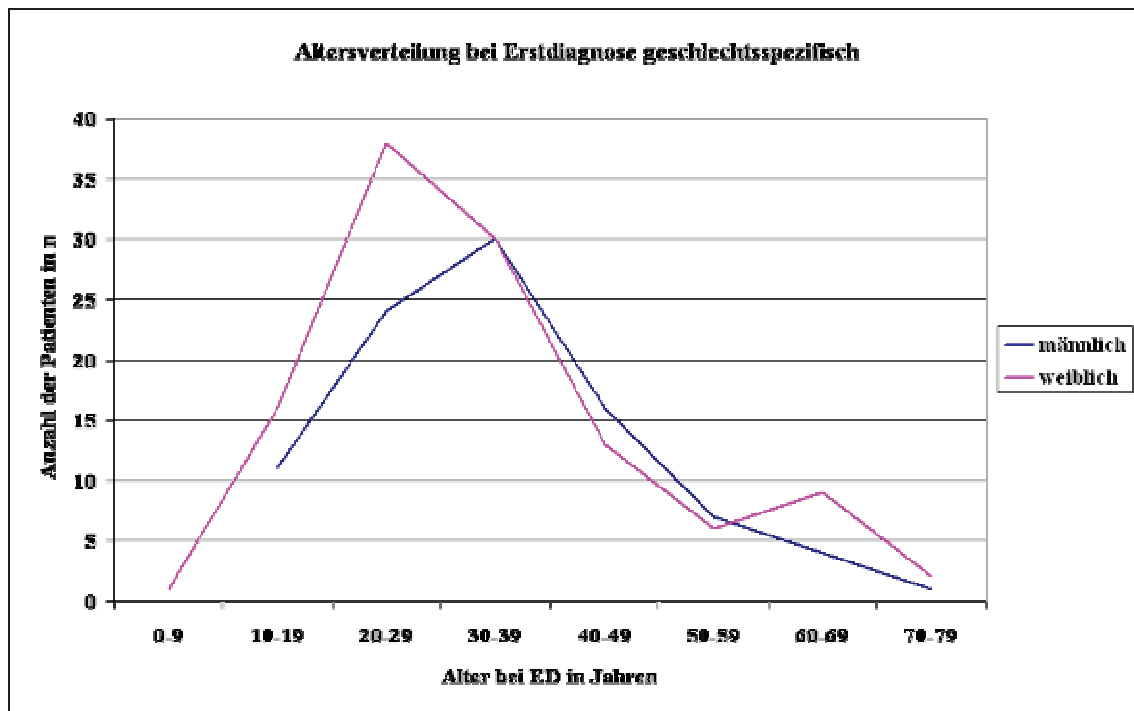


Abbildung 2: Alter bei Erstdiagnose geschlechtsspezifisch

Tabelle 3: Epidemiologie

		männlich	weiblich	gesamt
Alter bei ED	0-9		1	1
	10-19	11	16	27
	20-29	24	38	62
	30-39	30	30	60
	40-49	16	13	29
	50-59	7	6	13
	60-69	4	9	13
	70-79	1	2	3
gesamt		93	115	208

Bei der geschlechtsspezifischen Untersuchung des Alters bei Erstdiagnose zeigte sich bei den Frauen im Vergleich zu den Männern ein zweiter Erkrankungsgipfel ab dem Alter von 55 Jahren.

Tabelle 4: Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose der Patienten, die wir im Langzeitverlauf analysierten

	männlich	weiblich	gesamt
Alter bei 0-9		1	1
ED in 10-19	2	1	3
Jahren 20-29	7	14	21
30-39	8	9	17
40-49	6	3	9
50-59	5	4	9
60-69	1	1	2
gesamt	29	33	62

In Tabelle 4 sind das Alter bei Erstdiagnose (ED) und das Geschlecht, der Patienten dargestellt, die wir bezüglich des Langzeitverlaufes auf Kolektomiehäufigkeit, Kolonkarzinomentstehung, Entzündungsausbreitung, sowie Aktivitätsverlauf untersuchten.

Bei 5 von 62 Patienten (8%) war ein naher Verwandter ebenso an Colitis ulcerosa erkrankt. Bei zwei Patientinnen trat die C.u. auch bei der jeweiligen Zwillingschwester auf.

3.2 Kolektomie im Langzeitverlauf

Tabelle 5: Kolektomiehäufigkeit im Zeitverlauf (n=62)

Jahre nach ED	Anzahl	in %
0-5 Jahre	3	5
6-10 Jahre	2	3
11-15 Jahre	5	8
16-20 Jahre (von 41)	4	9,8
21-25 Jahre	2	
26-30 Jahre	1	
31-35 Jahre	1	

Die Tabelle 5 zeigt die Kolektomiehäufigkeit im Zeitverlauf. Im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren konnte bei 62 Patienten die Kolektomiehäufigkeit ermittelt werden. So waren nach 15 Jahren 10 Patienten kolektomiert worden. Das entsprach 16 %. Darüber hinaus konnten wir von 41 Patienten den Verlauf über 20 Jahre verfolgen, wobei 4

(9,8%) weitere Patienten operiert werden mussten. Des Weiteren lagen uns Daten vor, wonach zwei Patienten zwischen den Jahren 21-25 nach ED, ein Patient nach 27 Jahren und einer nach 34 Jahren kolektomiert werden mußten.

Tabelle 6: Indikation zur Kolektomie (n=18)

	Anzahl	Prozent
Therapieresistenz	8	44,4
Karzinom	4	22,2
Perforation	2	11,1
Dysplasie	1	5,6
Stenose	1	5,6
Fistel	1	5,6

Am häufigsten war Therapieresistenz der Grund für die Kolektomie, gefolgt von der Diagnose eines Kolonkarzinoms. Die jeweiligen Indikationen zur Kolektomie und deren Häufigkeiten sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei einem Patienten war der Grund für die Kolektomie nicht bekannt.

Tabelle 7 stellt die Kolektomiehäufigkeit im Bezug zur Entzündungsausdehnung in den ersten 5 Jahren dar. Patienten, die in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung an einer Pankolitis litten, wurden signifikant ($p = 0,023$) häufiger kolektomiert als Patienten, bei denen geringere Anteile des Kolons befallen waren. Es lagen uns von 35 Patienten Informationen über die Entzündungsausdehnung vor.

Tabelle 7: Kolektomiehäufigkeit in Bezug zur Entzündungsausdehnung

			Kolektomie		Total
			keine	kolektomiert	
Entzündungsausdehnung Jahr 1-5	distale Kolitis	Anzahl	14		14
		%	100,0%		100,0%
	Linkskolitis	Anzahl	9	2	11
		%	81,8%	18,2%	100,0%
	Pankolitis	Anzahl	6	4	10
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Total	Anzahl	29	6	35	
	%	82,9%	17,1%	100,0%	

Während der Studie fiel auf, dass Patienten, bei denen die Diagnose nicht unmittelbar nach Beschwerdebeginn gestellt wurde, häufiger kolektomiert werden mussten. Jedoch stellte sich bei diesen Patienten im Bezug auf die Kolektomiehäufigkeit kein signifikanter Unterschied ($p = 0,195$) im Vergleich zu den Patienten, bei denen die Diagnose unmittelbar gestellt wurde, dar. Tabelle 8 stellt die beiden Patientengruppen im Bezug auf die Kolektomiehäufigkeit gegenüber.

Tabelle 8: Kolektomiehäufigkeit im Bezug auf Jahre zwischen Beschwerdebeginn (BB) und Erstdiagnose (ED)

			Kolektomie		Total
			keine	kolektomiert	
	BB = ED	Anzahl	36	12	48
		%	75,00%	25,00%	100,00%
	BB ≠ ED	Anzahl	8	6	14
		%	57,10%	42,90%	100,00%

p = 0,195

BB = Beschwerdebeginn

ED = Erstdiagnose

In Tabelle 9 sind die genaue Anzahl der Jahre, die zwischen Beschwerdebeginn und Erstdiagnose vergangen waren, sowie die dazugehörige Patientenanzahl und die Kolektomiehäufigkeit dargestellt.

Tabelle 9 : Anzahl der Patienten mit und ohne Kolektomie in Abhängigkeit der Anzahl der Jahre zwischen Erstdiagnose und Beschwerdebeginn

Jahre in n zw. BB u. ED		Kolektomie		Total
		keine	kolektomiert	
	1	3	1	4
	2	2	1	3
	4	2		2
	5		1	1
	8		1	1
	9		1	1
	10	1		1
	18		1	1
gesamt		8	6	14

3.3 Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen

In Tabelle 10 ist die Anzahl der Patienten dargestellt (von insgesamt 62), die an einer extraintestinalen Manifestation der C.u. litten.

Tabelle 10: Extraintestinale Manifestationen (n=62)

Extraintestinale Manifestationen	Anzahl	Prozent
Arthritis	2	3,2
Pyoderma gangraenosum	2	3,2
Primär sklerosierende Cholangitis	3	4,8

In Tabelle 11 ist die Anzahl der Patienten dargestellt, die in einem Zeitraum von mindestens 15 Jahren an einer Komplikation der C.u. litten.

Tabelle 11: Komplikationen der Colitis ulcerosa (n=62)

Art der Komplikation	n	Prozent
Kolonkarzinom	5	8,1
Stenose	4	6,5
Perforation	2	3,2
Thrombose	2	3,2

Bei den beobachteten 62 Patienten erkrankten 8,1% an einem Kolonkarzinom in einem Beobachtungszeitraum von 15 bis 50 Jahren (durchschnittliche Beobachtungszeit 22 Jahre) nach Erstdiagnose. In Tabelle 12 sind die Anzahl der Jahre von ED bis zur Karzinomdiagnose, sowie das Alter der 5 Patienten bei Karzinomdiagnose dargestellt.

Tabelle 12: Jahre nach ED und Alter bei Diagnose Kolonkarzinom

Anzahl Jahre bis Diagnose Karzinom nach Erstdiagnose	13	17	24	34	38
Alter bei Diagnose Karzinom	22	51	57	64	64

3.4 Entzündungsausdehnung im Verlauf von 15 Jahren

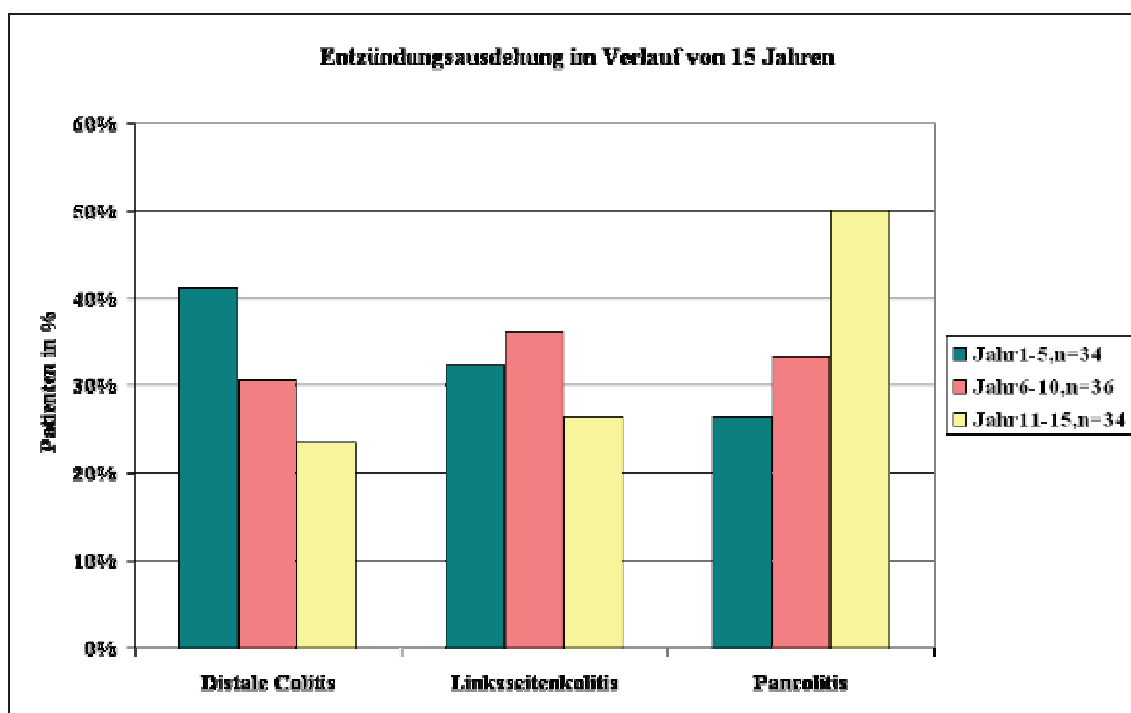


Abbildung 3: Entzündungsausdehnung im Verlauf von 15 Jahren

Tabelle 13: Entzündungsausdehnung im Verlauf von 15 Jahren

	Entzündungsausdehnung Jahr 1-5		Entzündungsausdehnung Jahr 6-10		Entzündungsausdehnung Jahr 11-15	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
distale Colitis	14	41,2%	11	30,6%	8	23,5%
Linkskolitis	11	32,4%	13	36,1%	9	26,5%
Pancolitis	9	26,5%	12	33,3%	17	50,0%
Total	34	100,0%	36	100,0%	34	100,0%

In Abbildung 3 und Tabelle 13 ist die Entzündungsausdehnung der Kolitis im Verlauf über Jahre dargestellt. Hier zeigte sich, dass die Entzündung nicht in allen Fällen persistierte. Von 34 Patienten standen uns Informationen über die Entzündungsausdehnung im Verlauf von 15 Jahren zur Verfügung. Bei 11 von uns beobachteten Patienten schritt die Entzündung nach proximal fort, so dass nach 15 Jahren bei 50% der Patienten ein Totalbefall vorlag. Im Vergleich dazu war dies in den ersten 5 Jahren bei 26,5% der beobachteten Patienten festzustellen.

3.5 Krankheitsaktivität im Verlauf von 20 Jahren

Der Beobachtungszeitraum liegt zwischen 15 und 50 Jahren (im Mittel 22 Jahre). Um die größtmögliche Datendichte zu erreichen (49 Patienten), konzentrierten wir uns auf den Krankheitsverlauf in den ersten 20 Jahren.

3.5.1 Schubanzahl im Verlauf von 20 Jahren

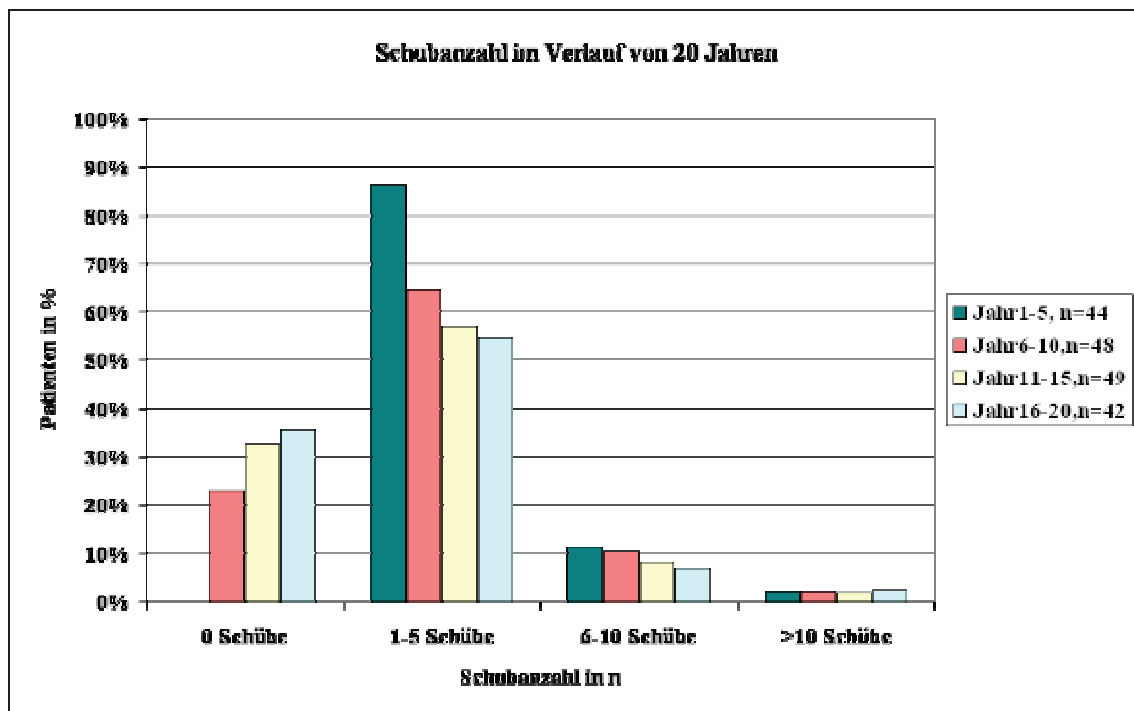


Abbildung 4 : Anzahl der Schübe im Verlauf von 20 Jahren

Abbildung 4 zeigt die Anzahl der Schübe im Verlauf von 20 Jahren. Hier zeigt sich eine hoch signifikante Abnahme der Schubanzahl ($p = 0,001$), vergleicht man die Schubanzahl 1-5 in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung mit Jahr 11-15 nach Diagnosestellung ($p = 0,001$). In den ersten 5 Jahren hatten 86,4% 1-5 Schübe, 13,7 % hatten mehr als 5 Schübe. In der Zeit vom 11.-15. Jahr hatten 57,1% der Patienten 1-5 Schübe, wohingegen 32,7% in Remission waren, 10,2 % hatten mehr als 5 Schübe. Von den ersten 5 Jahren nach ED zu den Jahren 6-10 nach ED ist ebenso ein hoch signifikanter Abfall ($p = 0,001$) der Schubhäufigkeit von 1-5 Schüben zu Gunsten der Remissionshäufigkeit zu sehen. Außerdem ist ein signifikanter Anstieg der Remissionshäufigkeit von Jahr 6-10 von 22,9% zu Jahr 16 – 20 auf 35,7% zu beobachten ($p = 0,04$). Dahingegen nahm die Häufigkeit der Patienten mit mehr als 5 Schüben innerhalb von 5 Jahren nur leicht, von 13,7 % in Jahr 1-5, auf 12,5 % in Jahr 6-10 und auf 10,2 % in Jahr 11-15 ab. Nach dem 16. Jahr sind keine signifikanten Änderungen der Schub- bzw. Remissionshäufigkeiten zu beobachten.

Im Folgenden sind die Mittelwerte der Schubhäufigkeiten im Verlauf von 20 Jahren dargestellt.

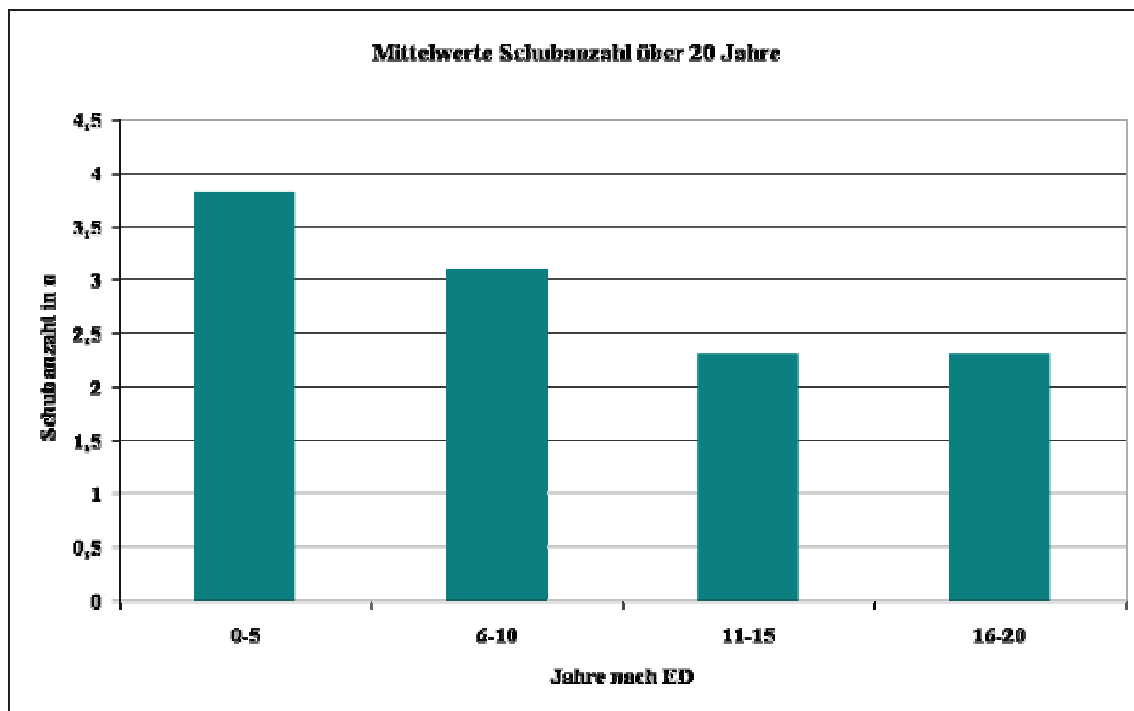


Abbildung 5: Mittelwerte Schubanzahl über 20 Jahre

Tabelle 14: Schubanzahl im Zeitverlauf von 20 Jahren

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum
1-5 Jahre nach ED	44	3,82	1	20
6-10 Jahre nach ED	48	3,1	0	25
11-15 Jahre nach ED	49	2,31	0	20
16-20 Jahre nach ED	42	2,31	0	20

Da die vorliegenden Daten nicht normalverteilt sind, erfolgte die Signifikanzberechnung mit dem Wilcoxon-Test. Hier zeigt sich eine signifikante Abnahme von 3,82 auf 3,1 ($p = 0,03$). Im Vergleich Jahr 11-15 mit den ersten 5 Jahren nach ED ist ein hoch signifikanter Abfall des Mittelwertes auf 2,3 zu sehen ($p = 0,001$). Zwischen Jahr 6-10 und 11-15 findet sich ebenfalls ein signifikanter Abfall des Mittelwertes ($p = 0,006$) (siehe Tabelle 14).

3.5.2 CAI im Verlauf von 20 Jahren

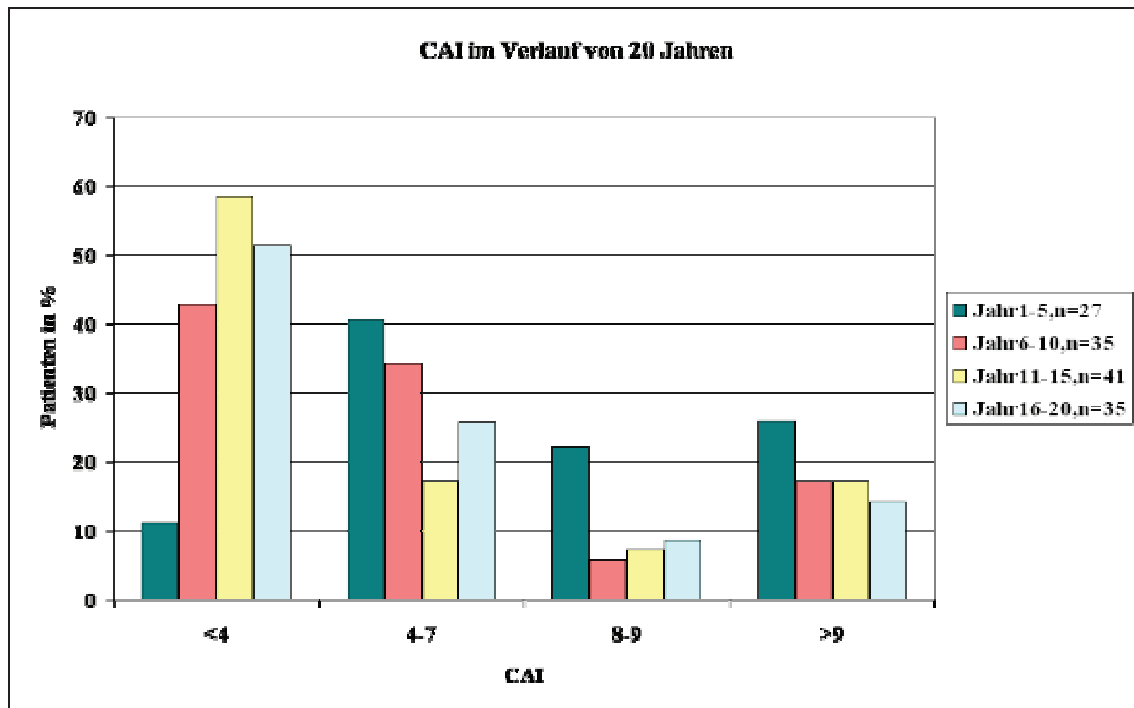


Abbildung 6: CAI (Colitis Activity Index) im Verlauf von 20 Jahren

In Abbildung 6 ist der CAI im Verlauf von 20 Jahren dargestellt. Hierbei zeigte sich eine hoch signifikante Abnahme ($p = 0,001$) der Anzahl der Patienten mit dem höchsten CAI von mehr als 3, wobei die Anzahl der Patienten mit dem höchsten CAI von kleiner gleich 3 hoch signifikant anstieg ($p = 0,001$). 88,9 % der Patienten hatten einen CAI größer 3 in den ersten 5 Jahren. Dahingegen hatten nur 41,5% der Patienten einen CAI größer 3 in den Jahren 11-15 nach Diagnosestellung. Es zeigte sich auch ein hoch signifikanter Abfall ($p = 0,001$) der Patientenzahl mit einem Aktivitätsindex von 4 bis 7, im Jahr 1-5 von 40,7% auf 17,1% im Jahr 11-15, wobei der Patientenanteil nach dem 15. Jahr auf 25,7% nicht signifikant anstieg ($p = 0,12$). Außerdem ist ein hoch signifikanter Abfall ($p = 0,001$) der Patientenzahl mit einem Aktivitätsindex von größer 7, von 48,1% in den Jahren 1-5 auf 24,4% in den Jahren 11-15, zu sehen.

In Abbildung 7 und Tabelle 15 sind die Mittelwerte des höchsten CAI im Verlauf dargestellt.

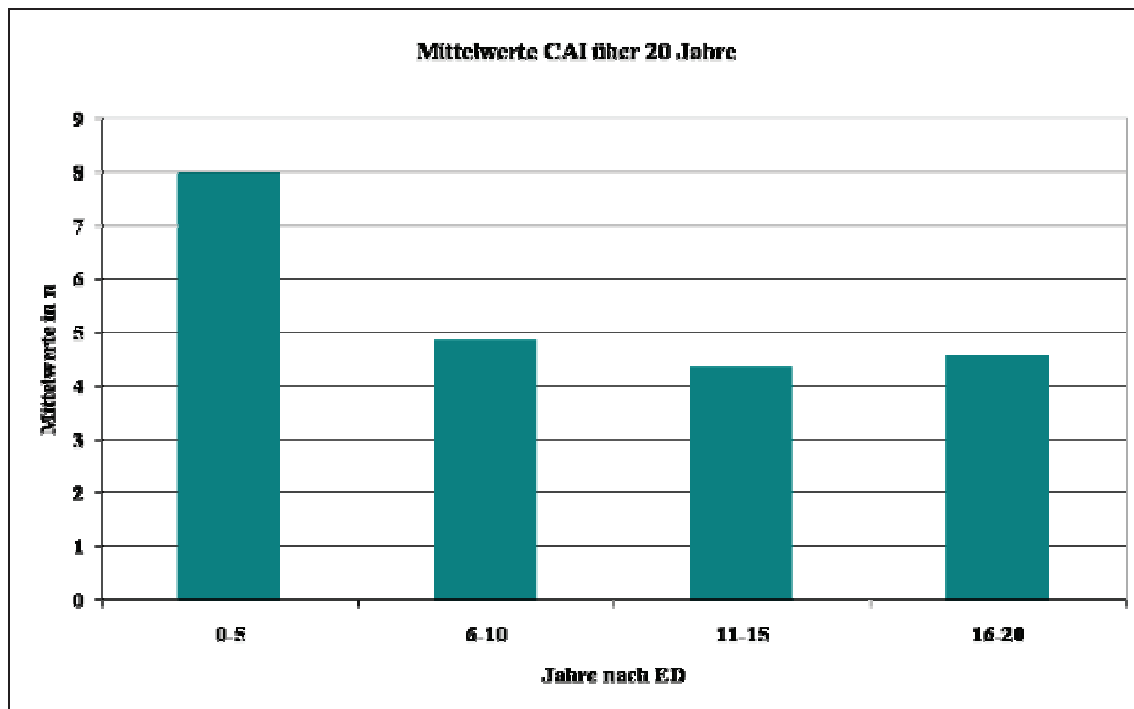


Abbildung 7: Mittelwerte CAI im Verlauf von 20 Jahre

Tabelle 15: CAI im Verlauf von 20 Jahren

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum
1-5 Jahre nach ED	27	7,96	2	19
6-10 Jahre nach ED	35	4,86	0	14
11-15 Jahre nach ED	41	4,34	0	12
16-20 Jahre nach ED	35	4,57	0	16

Schon im Vergleich des zweiten Fünfjahresabschnitts nach ED mit dem ersten, stellte sich im Wilcoxon-Test eine hochsignifikante Abnahme des durchschnittlichen CAI von 7,96 auf 4,86 dar ($p = 0,005$). Im Vergleich zu den folgenden 5 Jahren sank der durchschnittliche CAI abermals signifikant ($p = 0,01$). In Jahr 16-20 war ein leichter, nicht signifikanter Anstieg des mittleren CAI zu sehen ($p = 0,48$).

3.5.3 Truelove - Aktivitätsindex im Verlauf von 20 Jahren

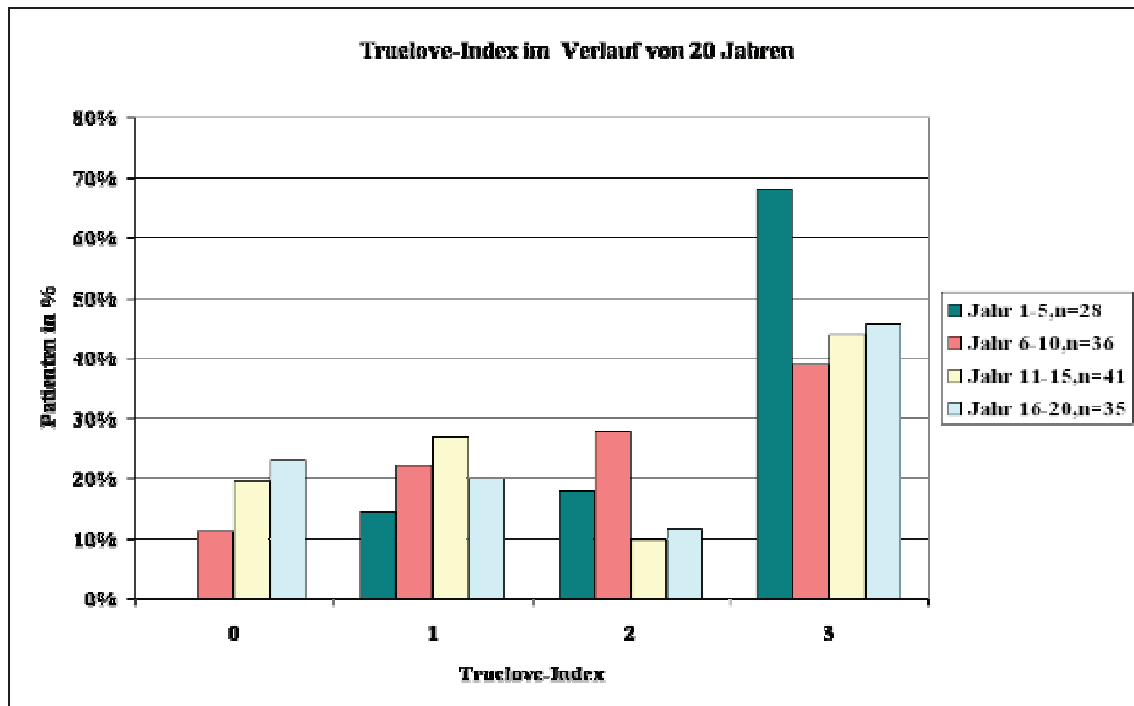


Abbildung 8: Truelove-Aktivitätsindex im Verlauf von 20 Jahren

Die Abbildung 8 zeigt den Truelove-Aktivitätsindex im Zeitverlauf von 20 Jahren. Dabei zeigt sich ein hoch signifikanter Abfall ($p = 0,001$) des Anteils der Patienten mit schwerer Aktivität nach Truelove (Index = 3), vergleicht man die ersten beiden 5-Jahresabschnitte, von 67,9% auf 38,9%. Von Jahr 11-20 nach ED gibt es in dieser Gruppe einen leichten Anstieg, der jedoch nicht signifikant ist ($p = 0,3$), wobei der Anteil der Patienten mit keiner Aktivität (0) im Vergleich von Jahr 6-10 mit Jahr 16-20 von 11,1% auf 22,9% signifikant anstieg ($p = 0,024$). Der Patientenanteil mit leichter Aktivität nach Truelove (1) stieg in Jahr 11-15 im Vergleich zum Beginn signifikant an ($p = 0,023$).

Es folgt die Darstellung der Mittelwerte im 5-Jahresvergleich.

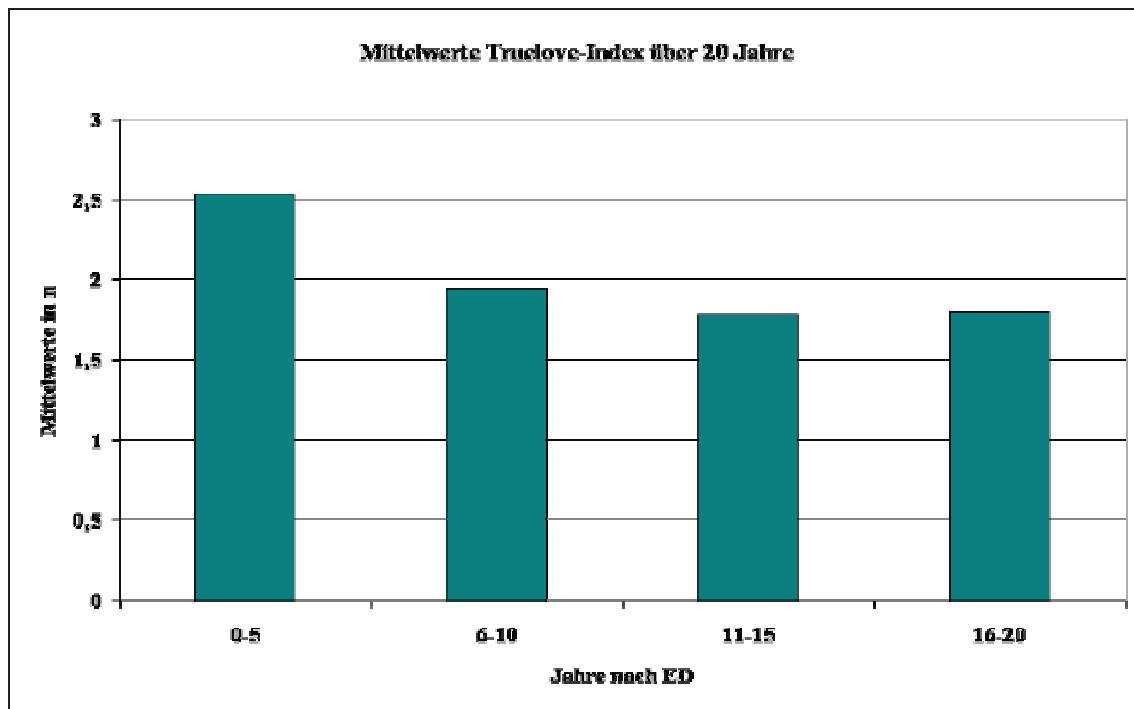


Abbildung 9: Mittelwerte des Truelove-Aktivitätsindex im Verlauf von 20 Jahren

Tabelle 16: Truelove-Index im Verlauf von 20 Jahren

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum
1-5 Jahre nach ED	28	2,54	1	3
6-10 Jahre nach ED	36	1,94	0	3
11-15 Jahre nach ED	41	1,78	0	3
16-20 Jahre nach ED	35	1,80	0	3

In Abbildung 9 und Tabelle 16 ist eine Abnahme des durchschnittlichen Aktivitätsindex nach Truelove im Verlauf von 20 Jahren ersichtlich. Signifikanzen gab es von Jahr 1-5 zu 6-10 ($p = 0,02$), von Jahr 1-5 zu Jahr 11-15 ($p = 0,001$). In den Jahren 16-20 gab es einen leichten Anstieg des Mittelwertes im Vergleich zu den Jahren davor, jedoch änderte dieser nichts an dem signifikanten Abfall zu den ersten Jahren ($p = 0,01$).

3.5.4 Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Verlauf von 20 Jahren

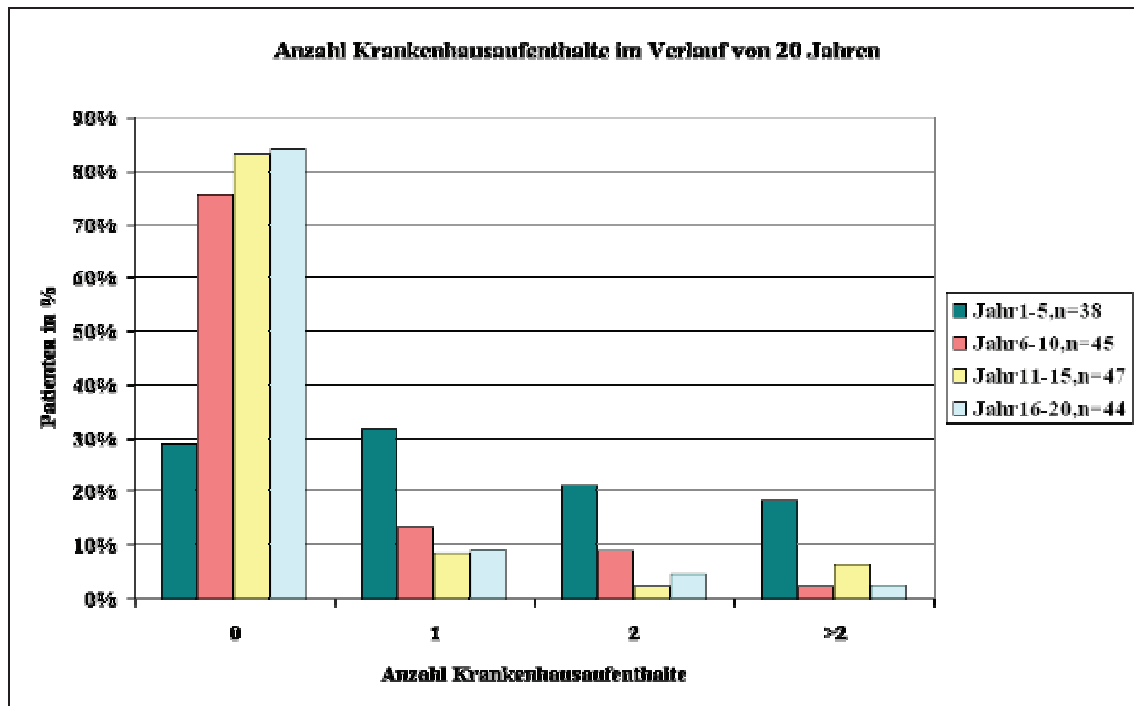


Abbildung 10: Anzahl Krankenhausaufenthalte im Verlauf von 20 Jahren

Abbildung 10 stellt die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten auf Grund von Colitis ulcerosa im Verlauf von 20 Jahren dar. Hier zeigt sich ein hoch signifikanter Anstieg ($p = 0,001$) des Anteils der Patienten, bei denen keine Hospitalisation notwendig war, von 28,9% in den ersten 5 Jahren nach ED auf 75,6% in Jahr 6-10. Der Anteil der Patienten, bei denen ein stationärer Aufenthalt innerhalb eines 5 Jahresabschnittes notwendig wurde, fiel von 31,6% auf 13,3% ($p = 0,001$) in den folgenden 5 Jahren und dann weiter auf 8,9%. Der Patientenanteil, der zweimalig stationär behandelt werden musste, fiel von 21,1% auf 8,9% ($p = 0,02$) bzw. auf 2,1% ($p = 0,001$) im Jahr 11-15. 7 Patienten (18,49%) waren in den ersten 5 Jahren nach ED mehr als zwei Mal stationär, in Jahr 11-15 waren es nur noch 3 Patienten (6,4%) ($p = 0,009$).

Es folgt die Darstellung der Mittelwerte der Anzahl der Krankenhausaufenthalte in Diagramm- und Tabellenform.

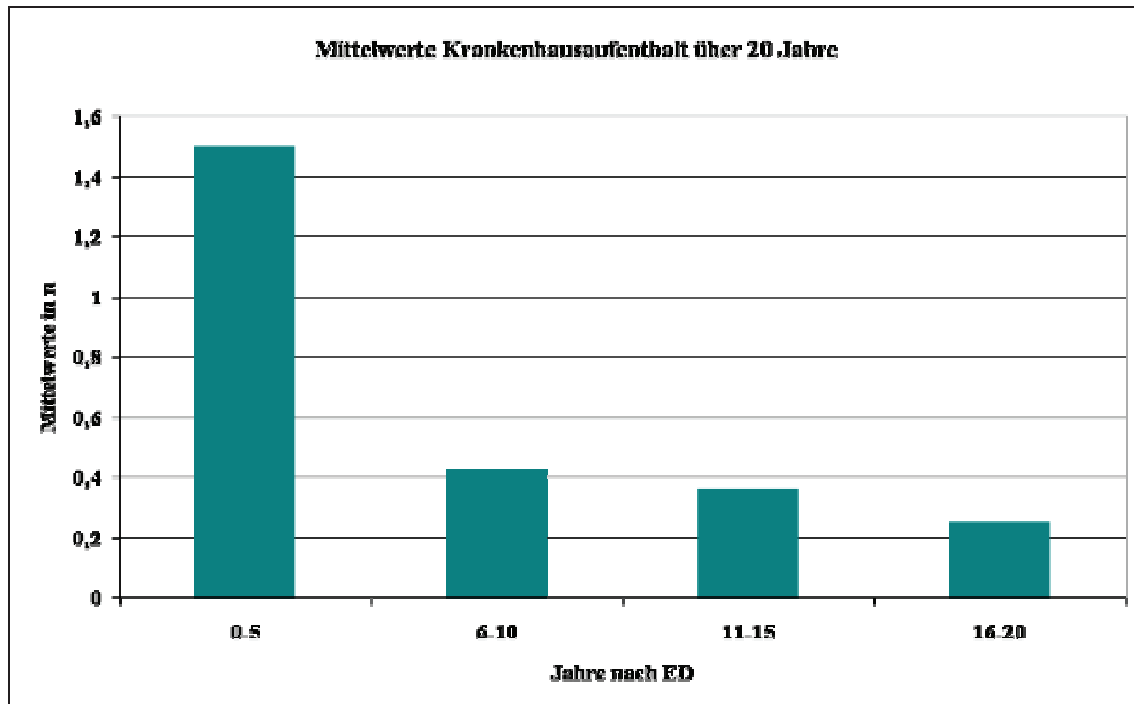


Abbildung 11: Mittelwerte der Krankenhausanzahl im Verlauf von 20 Jahren

Tabelle 17: Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Verlauf von 15 Jahren

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum
1-5 Jahre nach ED	38	1,5	0	7
6-10 Jahre nach ED	45	0,42	0	5
11-15 Jahre nach ED	47	0,36	0	5
16-20 Jahre nach ED	44	0,25	0	3

Im Wilcoxon-Test errechnet sich ein hochsignifikanter Abfall ($p = 0.001$) im Vergleich der ersten fünf Krankheitsjahre zu allen weiteren Fünfjahresabschnitten.

3.5.5 Medikation im Verlauf von 20 Jahren

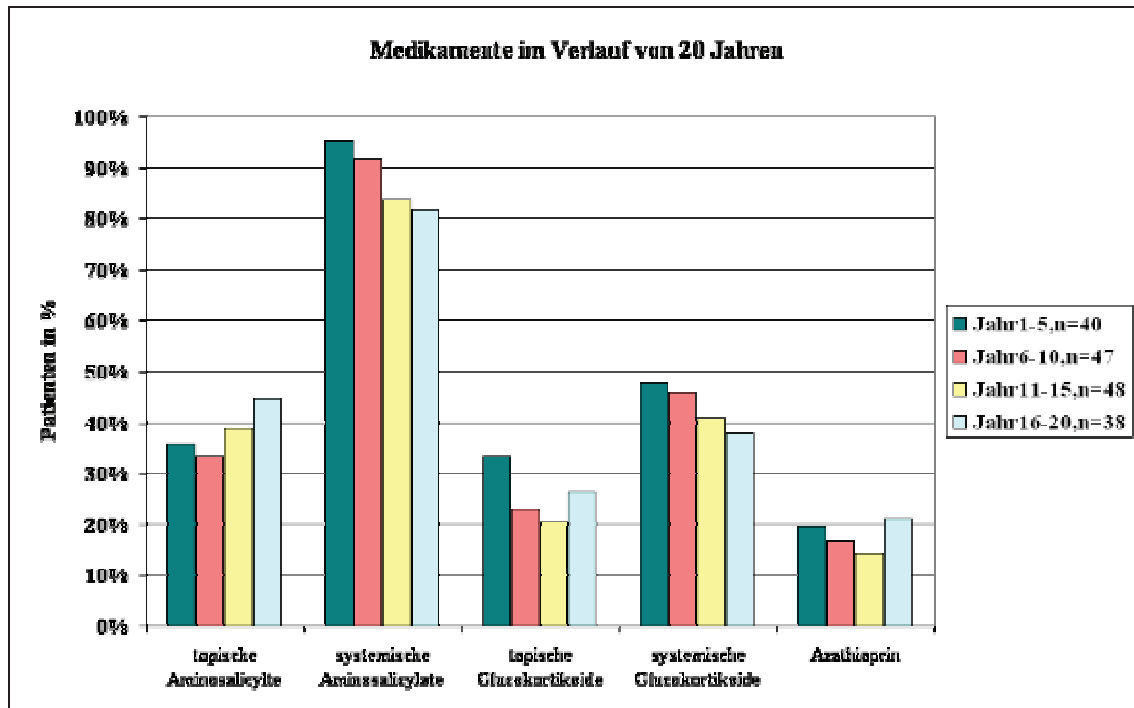


Abbildung 12: Medikamente im Verlauf von 20 Jahren

Abbildung 12 stellt die Medikation im Verlauf von 20 Jahren dar. Der Anteil der Patienten, die systemische Aminosalicylate erhielten, sank im Verlauf von 15 Jahren signifikant ($p = 0,011$) von 95,2% auf 83,7%. Außerdem sank der Anteil der Patienten, die mit topischen Glukokortikoiden therapiert werden, signifikant ($p = 0,037$) von 33,3% auf 20,4% und stieg in den Jahren 16-20 allerdings wieder auf 26,3%. Bei der Anwendung von topischen Aminosalicylaten, den systemischen Glukokortikoiden sowie Azathioprin ist keine signifikante Änderung zu verzeichnen.

3.5.6 Laborwerte im Verlauf von 15 Jahren

Es folgt die Darstellung der durchschnittlichen Laborwerte im Verlauf von 15 Jahren.

Tabelle 18: der durchschnittlich niedrigste Hämoglobin-Wert im Verlauf von 15 Jahren

		Hb Jahr 1-5	Hb Jahr 6-10	Hb Jahr 11-15
n	gültig	22	27	26
	fehlend	30	25	26
Mittelwert		8,1041	8,5089	8,0892
Median		8,1000	8,6000	8,2500

Tabelle 19: der durchschnittlich niedrigste Hämatokrit im Verlauf von 15 Jahren

		Hk Jahr 1-5	Hk Jahr 6-10	Hk Jahr 11-15
n	gültig	15	24	24
	fehlend	47	38	38
Mittelwert		38,5000	39,2083	38,3917
Median		41,0000	37,5000	38,0000

Tabelle 20: die durchschnittlich höchste Leukozytenwert im Verlauf von 15 Jahren

		Leuko- zyten Jahr 1-5	Leuko- zyten Jahr 6-10	Leuko- zyten Jahr 11-15
n	gültig	21	27	28
	fehlend	31	25	24
Mittelwert		9,3810	10,0074	8,3336
Median		7,3000	8,9000	7,9000

Tabelle 21: der durchschnittlich niedrigste Thrombozytenwert im Verlauf von 15 Jahren

		Thrombo- zyten Jahr 1-5	Thrombo- zyten Jahr 6-10	Thrombo- zyten Jahr 11-15
n	gültig	14	21	23
	fehlend	38	31	29
Mittelwert		294,2143	297,0000	308,4783
Median		278,5000	294,0000	306,0000

Bei der Untersuchung der erhobenen Laborwerte konnte im Wilcoxon-Test ein hoch signifikanter Anstieg ($p = 0,005$) des durchschnittlichen Hb-Wertes in Jahr 1-5 zum Jahr 6-10 festgestellt werden. Bei den anderen erhobenen Laborwerten (Hk, Thrombozyten, Leukozyten) ist im Zeitverlauf kein signifikanter Unterschied im Friedman-Test zu ermitteln, wie in Tabelle 18 bis 21 zu sehen ist. Um signifikante Unterschiede von CRP und BSG feststellen zu können, fehlen uns ausreichende Daten.

3.5.7 Abhängigkeit des Verlaufs von einzelnen Faktoren

Im Folgenden wurden die Einflüsse von bestimmten Faktoren auf die Tendenz des Krankheitsverlaufes untersucht. Die Tendenz wurde dabei durch Zu-, Abnahme oder Stagnation der Schubanzahl in Fünfjahresabschnitten festgelegt.

Tabelle 22: Vergleich Verlauf Colitis in 2 Altersgruppen bei Erstdiagnose

			Tendenz nach 15 Jahren			Total
			verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
Alter in Jahre	0-39	Anzahl	3	20	5	28
		%	10,7%	71,4%	17,9%	100,0%
	40-79	Anzahl	2	11	3	16
		%	12,5%	68,8%	18,8%	100,0%
Total	Anzahl	5	31	8	44	
	%	11,4%	70,5%	18,2%	100,0%	

$$p = 0,979$$

Bei dem Vergleich zweier Altersgruppen im Bezug auf die Tendenz des Aktivitätsverlaufes zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,979$). Siehe Tabelle 22.

Tabelle 23: Verlauf mit Bezug auf Entzündungsausdehnung bei Erstdiagnose

			Tendenz nach 15 Jahren			Total
			verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
Entzündungsausdehnung Jahr 1-5	distale Colitis	Anzahl	3	9		12
		%	25,0%	75,0%		100,0%
	Linkskolitis	Anzahl	2	4	5	11
		%	18,2%	36,4%	45,5%	100,0%
	Pancolitis	Anzahl		8	1	9
		%		88,9%	11,1%	100,0%
Total	Anzahl	5	21	6	32	
	%	15.6%	65.6%	18.8%	100.0%	

Beim Vergleich der einzelnen Befallsmuster bezüglich der Tendenz im 15-Jahres-Verlauf wurde ein signifikanter Unterschied bei der Linkskolitis im Vergleich zu den anderen Befallsmustern festgestellt ($p = 0,013$), wobei die Krankheitsaktivität bei der Linkskolitis in 45,5% der Fälle im Vergleich zu 4,8% der anderen Fälle gleich bleibend ist. Setzt man die Tendenz „gleich bleibend“ und „verbessert“ in eine Gruppe und

vergleicht mit der Verschlechterungstendenz, so zeigt sich keine Abhängigkeit der Schubhäufigkeit im Zeitverlauf vom Linksbefall.

Bei Vergleich der anderen Befallsmuster konnte kein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test ermittelt werden.

Im Folgenden wird die Tendenz bezüglich der Medikamenteneinnahme in den ersten 5 Jahren untersucht.

Tabelle 24: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit topischen Aminosalicylaten in ersten 5 Jahren nach ED

			Tendenz nach 15 Jahren			Total
			verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
topische Aminosalicylate Jahr 1-5 nach ED	0	Anzahl	2	19	5	26
		%	7,7%	73,1%	19,2%	100,0%
	ja	Anzahl	3	10	2	15
		%	20,0%	66,7%	13,3%	100,0%
Total		Anzahl	5	29	7	41
		%	12,2%	70,7%	17,1%	100,0%

$$p = 0,49$$

Tabelle 25: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit systemischen Aminosalicylaten in ersten 5 Jahren nach ED

			Tendenz nach 15 Jahren			Total
			verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
systemische Aminosalicylate Jahr 1-5 nach ED	0	Anzahl			1	1
		%			100,0%	100,0%
	ja	Anzahl	5	29	6	40
		%	12,5%	72,5%	15,0%	100,0%
Total		Anzahl	5	29	7	41
		%	12,2%	70,7%	17,1%	100,0%

$$p = 0,083$$

Tabelle 26: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit topischen Glukokortikoiden in ersten 5 Jahren nach ED

			Tendenz nach 15 Jahren			Total
			verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
topische Glukokortikoide Jahr 1-5 nach ED	0	Anzahl	2	20	5	27
		%	7,4%	74,1%	18,5%	100,0%
	ja	Anzahl	3	9	2	14
		%	21,4%	64,3%	14,3%	100,0%
Total		Anzahl	5	29	7	41
		%	12,2%	70,7%	17,1%	100,0%

p = 0,426

Tabelle 27: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden in ersten 5 Jahren nach ED

			Tendenz nach 15 Jahren			Total
			verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
systemische Glukokortikoide Jahr 1-5 nach ED	0	Anzahl	4	16	1	21
		%	19,0%	76,2%	4,8%	100,0%
	ja	Anzahl	1	13	6	20
		%	5,0%	65,0%	30,0%	100,0%
Total		Anzahl	5	29	7	41
		%	12,2%	70,7%	17,1%	100,0%

p = 0,059

Tabelle 28: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit Azathioprin in ersten 5 Jahren nach ED

				Tendenz nach 15 Jahren			Total
				verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
Azathioprin 1-5 nach ED	Jahr 0	Anzahl		5	22	5	32
		%		15,6%	68,8%	15,6%	100,0%
	ja	Anzahl			6	2	8
		%			75,0%	25,0%	100,0%
Total		Anzahl		5	28	7	40
		%		12,5%	70,0%	17,5%	100,0%

p = 0,448

Die Tendenz der Krankheitsaktivität war laut unserer Untersuchung unabhängig von der Medikamenteneinnahme in den ersten 5 Jahren, wie in Tabelle 24-28 dargestellt.

Tabelle 29: Tendenz nach 15 Jahren in Bezug auf Anzahl der Nebendiagnosen

			Tendenz nach 15 Jahren			Total
			verschlechtert	verbessert	gleichbleibend	
Anzahl Nebendiagnosen 0-2	Anzahl		3	25	7	35
	%		8,6%	71,4%	20,0%	100,0%
3-5	Anzahl		2	6	1	9
	%		22,2%	66,7%	11,1%	100,0%
Total	Anzahl		5	31	8	44
	%		11,4%	70,5%	18,2%	100,0%

$$p = 0,47$$

Tabelle 29 stellt die Patienten mit null bis zwei Nebendiagnosen den Patienten mit mehr als zwei Nebendiagnosen gegenüber und zeigt die jeweilige Tendenz des Verlaufs. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Nebendiagnosen und dem Verlauf der Kolitis gefunden werden.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie des untersuchten Patientengutes

In die vorliegende Studie wurden 208 Patienten mit Colitis ulcerosa einbezogen, die im Zeitraum von 1996 – 2006 ambulant oder stationär in der Gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik an der Universität Rostock behandelt wurden. Das Alter bei Erstdiagnose schwankte zwischen 9 und 78 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei 34,24 Jahren lag. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit anderen Studien [18](#), [20](#), [19](#), [36](#), [17](#). 93 (44,7%) Patienten waren männlich, 115 (55,3%) weiblich. Das entspricht einem Verhältnis von 1:1,2. Hier besteht ein Unterschied zu zahlreichen anderen Studien, die eine höhere Inzidenz bei Männern sahen [21](#), [17](#), [36](#), [19](#), [34](#), [18](#), [58](#), [61](#), [62](#), [92](#). Eine andere Studie, die im Jahr 1990 an der Universitätsklinik Rostock durchgeführt wurde, beschrieb ein ähnliches Geschlechterverhältnis [77](#). Wie in zahlreichen Inzidenzstudien [26](#), [22](#), [19](#), [20](#), [34](#), [17](#), [19](#), [15](#), [35](#), [21](#), [29](#), [16](#), [14](#), [38](#) fanden auch wir einen Erkrankungsgipfel in der dritten und vierten Lebensdekade. 58,6% der Patienten waren zwischen 20 und 39 Jahre alt, als ihnen die Diagnose Colitis ulcerosa gestellt wurde. Einige Studien beschrieben einen bimodalen Verlauf, mit einem weiteren Peak der Erstdiagnosenhäufigkeit über dem sechsten Lebensjahrzehnt [14](#), [16](#), [29](#), [21](#), [66](#). In dieser Untersuchung zeigte sich ein zweiter Erkrankungsgipfel bei dem weiblichen Geschlecht im Alter von 60-69 Jahren. Dieser Peak ergab sich jedoch aus der Differenz von nur drei Patientinnen im Vergleich zur vorigen Dekade. Dieses steht im Gegensatz zu anderen Studien, die beschrieben, dass die Inzidenz unter Männern in den späteren Lebensdekaden stärker zunimmt [21](#), [26](#), [56](#), [57](#).

Ziel der Studie war es, unter anderem den Langzeitverlauf über mindestens 15 Jahre zu untersuchen. So wurden alle Patienten ermittelt, bei denen die Erstdiagnose spätestens 1992 gestellt wurde.

Bei 5 von diesen 62 Patienten (8%) war ein naher Verwandter ebenso an Colitis ulcerosa erkrankt. Bei zwei Patientinnen litt die jeweilige Zwillingschwester an der gleichen Erkrankung. In der Literatur ist eine familiäre Häufung von ca. 10% beschrieben [7](#), was unsere Untersuchungen damit bestätigen würden.

4.2 Kolektomie im Langzeitverlauf

In der untersuchten Patientengruppe wurde die Kolektomiehäufigkeit im Krankheitsverlauf betrachtet. Nach 5 Jahren waren 4,8% der Patienten kolektomiert, nach 10 Jahren 8 %, nach 15 Jahren 16%. In Tabelle 30 sind Ergebnisse anderer Studien bezüglich der Kolektomiehäufigkeit im Langzeitverlauf dargestellt. Dabei ist ersichtlich, dass die Kolektomieraten im Verlauf der letzten 20 Jahre deutlich abgenommen haben, wie auch bereits weitere Untersuchungen feststellten [95](#), [88](#). Mittlerweile liegen Studien vor, die der Erkrankung Colitis ulcerosa eine bessere Prognose erteilen, als zu früheren Zeiten angenommen wurde [98](#), [97](#), [83](#)(siehe unten). Somit ist es wahrscheinlich, dass heute mehr als früher versucht wird die konservative Therapie auszuschöpfen, ehe eine Operation eingeleitet wird. Außerdem ist es möglich, dass eine Optimierung der Therapie, sowie frühe Therapieeinleitung [94](#), [95](#) aufgrund besserer diagnostischen Möglichkeiten und besserer medizinischen Versorgung die Notwendigkeit zu einer Kolektomie verhindern. Die Aussage, dass die Kolektomierate im Durchschnitt um 1% je Jahr nach Erstdiagnose ansteigt [13](#), [24](#), [68](#), können wir jedoch unterstützen. Außerdem liegt ein Nord-Süd-Gefälle vor. In nördlichen Ländern wird häufiger operativ interveniert als in südlichen Ländern [88](#), [95](#). Wobei die Ursache hierfür ungeklärt bleibt.

Tabelle 30: Kolektomieraten in publizierten Studien im Vergleich zu vorliegender Untersuchung

Kolektomierate nach Jahren	24 in % 1985	63 in % 1987	64 in % 1990	33 in % 1993	13 in % 1994	68 in % 1995	23 in % 2006	82 in % 2007	99 in % 2009	Vorliegende Studie in %
5	9,6	13,7		24,2			7,5		2,4	4,8
10	23		17	34	24			8,7	7,6	8
15	31					14,7				16
20				43,7						
25					32,4					

Darüber hinaus konnten wir von 39 Patienten den Krankheitsverlauf über 20 Jahre verfolgen, wobei 4 weitere operiert werden mussten. Uns lagen Daten vor, wonach zwei

Patienten zwischen den Jahren 21-25 nach ED, ein Patient nach 27 Jahren und einer nach 34 Jahren kolektomiert werden mussten. Die Indikationen zur Kolektomie und deren Häufigkeiten sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei nahezu der Hälfte der Patienten, die kolektomiert werden mussten, lag eine Therapieresistenz vor. Bei 22,2 % wurde der Eingriff auf Grund der Entwicklung eines Kolonkarzinoms durchgeführt. Weitere Gründe für eine Kolektomie waren Perforation, Stenose und Fistelausbildung. Die höchsten Kolektomieraten wurden bei Patienten festgestellt, bei denen in den ersten 5 Jahren nach ED eine Pancolitis vorlag. Dabei unterschieden sich die Kolektomieraten signifikant ($p = 0,023$) von denen, bei denen geringere Anteile des Kolons befallen waren. Auch in anderen Studien wurden die höchsten Kolektomieraten bei Totalbefall des Dickdarms beschrieben [13](#), [24](#), [33](#), [67](#), [68](#), [83](#). Bei 14 Patienten lagen der Beschwerdebeginn und die Diagnosestellung nicht im Zeitraum eines Jahres. Diese Patienten mussten sich häufiger einer Kolektomie unterziehen als die restlichen Patienten (siehe Tabelle 8 und 9). Hierfür konnten wir jedoch keinen signifikanten Unterschied ausmachen. Eine Tendenz war allerdings zu erkennen. So gab es in unserem Patientengut 5 Patienten, die eine Beschwerdedauer von mehr als 5 Jahren ohne Diagnosestellung angaben. Von diesen 5 Patienten wurde nur einer nicht kolektomiert. Andere Studien zeigten bereits eine signifikant höhere Kolektomierate bei Patienten, wo die Diagnosefindung mehr als 24 Monate dauerte im Vergleich zu Patienten bei denen die Diagnose früher gestellt wurde [100](#).

4.3 Extraintestinale Manifestationen

In der Untersuchung wurde bei 62 Patienten in einem Zeitraum von 15 – 50 Jahren nur in zwei Fällen eine Kolitis bedingte Arthritis dokumentiert. Dies entspricht jedoch wahrscheinlich nicht der Wirklichkeit, da die Arthritis die bekanntlich häufigste extraintestinale Manifestation der C.u. ist [5](#). Der Grund hierfür könnte in mangelnder Dokumentation liegen. Auch war den Akten oft nicht eindeutig zu entnehmen, ob es sich um Kolitis bedingte Gelenkbeschwerden oder Gelenkbeschwerden anderer Ursache handelte, so dass diese in unseren Daten nicht festgehalten wurden. Hingegen waren extraintestinale Manifestationen, die auffällig und lebensbedrohlich sein können, gut dokumentiert. Die Primär sklerosierende Cholangitis trat in unserem Patientenkollektiv in 4,8 %, die Hauterkrankung Pyoderma gangraenosum in 3,2% der Fälle auf. Diese Häufigkeiten finden sich auch in der Literatur wieder [5](#). Außerdem erlitten 6,5% der Patienten eine Stenose und 3,2 % eine Perforation im Bereich des Dickdarmes. In der Literatur [5](#) wurde eine Neigung zur Thromboseentwicklung bei C.u. beschrieben.

Jedoch konnte selten mit Sicherheit gesagt werden, ob eine Thrombose kolitisassoziiert aufgetreten war, da es für Thrombosen eine Anzahl verschiedener Ursachen gibt. In dieser Studie dokumentierten wir zwei Thrombosefälle, die mit großer Wahrscheinlichkeit kolitisbedingt aufgetreten waren.

4.4 Kolonkarzinom bei Colitis ulcerosa

In dem Beobachtungszeitraum von 15 – 50 Jahren erkrankten 5 (8,1%) Patienten an einem bösartigen Tumor des Dickdarmes im Vergleich zu 6% [71](#) in der restlichen Bevölkerung. Das entspricht einem Risikoverhältnis von 1:1,35. Wobei der Beobachtungszeitraum im Mittel bei 22 Jahren lag. Um die tatsächliche Rate an Kolonkarzinomen bei C.u.-Patienten zu bestimmen, müßte man die gesamte Krankengeschichte bei einem Patientengut bis zum Tod verfolgen. In einer großen kanadischen Studie [87](#) wurde ein relatives Risiko von 2,75 im Vergleich zu den nicht an C.u. Erkrankten berechnet. Farmer et al. [33](#) und Hendriksen et al. [24](#) errechneten ein Risiko von 2% bzw. 1,4% nach 20 Jahren. Broström et al. [69](#) beobachtete ein sechsfach erhöhtes Risiko, wohingegen aber in der Studie von Langholz et al. [13](#) kein erhöhtes Risiko für C.u.-Patienten bestimmt wurde. Zusammenfassend läßt sich sagen, dass die jüngeren Studien ein niedrigeres Risiko für C.u.-Patienten an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken belegen, als in älteren Studien gesagt wurde [81](#). Wobei es weiterhin als allgemeiner Konsens gilt, dass Patienten mit einer C.u. ein höheres Risiko für die Kolonkarzinomentstehung haben [63](#), [45](#), [46](#), [47](#), [87](#). In unserer Studie litten 4 von den 5 betroffenen Patienten an einer Pancolitis, ein Patient an einer Linkskolitis. Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Karzinoms bei Pancolitis wurde ebenfalls schon mehrfach beschrieben [46](#), [47](#), [81](#). Die Anzahl der Jahre zwischen Diagnosestellung des Karzinoms und der Erstdiagnose der C.u. lag zwischen 13 und 37 Jahren, im Mittel bei 25,2 Jahren. Das Alter bei Karzinomdiagnose lag zwischen 22 und 64 Jahren, im Durchschnitt bei 51,6 Lebensjahren, also deutlich niedriger, wie auch von Kim et al. beschrieben ([89](#)), als bei Patienten ohne C.u., wo ein durchschnittliches Erkrankungsalter jenseits des 60. Lebensjahres liegt [72](#), [73](#).

4.5 Entzündungsausdehnung im Verlauf

Je nach Entzündungsausbreitung unterscheidet man distale-, Links- oder Pancolitis. Bei der distalen Kolitis ist die Entzündung nicht über das Sigma hinaus fortgeschritten. Eine Linkskolitis liegt vor, wenn die Entzündung bis zur linken Flexur reicht ⁴. Reicht die Entzündung darüber hinaus, so reden wir von einer Pancolitis. In Tabelle 31 sind die Häufigkeiten der unterschiedlichen Befallsmuster bei Erstdiagnose verschiedener Studien im Vergleich zu unseren Ergebnissen dargestellt.

Tabelle 31: Entzündungslokalisation zum Diagnosezeitpunkt – Ergebnis verschiedener Studien

Ausdehnung Diagnosezeitpunkt	²⁴ Hendriksen et al. in %	³³ Farmer et al. in %	²³ Henriksen et al. in %	⁶⁴ Perenboom et al. in %	Vorliegende Studie in %
Distale Kolitis	41	46,2	52	50	41,2
Linkskolitis	41	17	15		32,4
Pankolitis	16	36,7	33		26,5

In allen aufgezeigten Untersuchungen betrug die Rate der distalen Kolitis 40 – 50%. Die Rate der anderen Befallsformen variierte jedoch stark zwischen den einzelnen Erhebungen. Dies könnte darin begründet sein, dass über die Nomenklatur der einzelnen Befallsmuster unterschiedliche Auffassungen bestehen. Häufig persistiert die Entzündung nicht an einem Darmabschnitt, sondern breitet sich im Zeitverlauf von distal nach proximal aus. Von 34 Patienten war uns die Entzündungsausbreitung von den ersten Jahren nach ED bis Jahr 15 nach ED bekannt. Bei 11 (32%) beobachteten Patienten schritt die Entzündung innerhalb von 15 Jahren nach proximal fort. 41,2 % der Patienten hatten anfangs eine distale Colitis, nach 15 Jahren waren es nur noch 23,5%. Gegensätzlich verhielt es sich demzufolge bei der Pancolitis. Die Häufigkeit der Pancolitiden verdoppelte sich von 26,5 % auf 50% nach 15 Jahren. Da auch bei einer Entzündung bis zur linken Flexur die Entzündung nicht anhielt, verringerte sich auch die Häufigkeit der Linkskolitis von 32,4 % auf 26,5 %. Es muss erwähnt werden, dass wir Patienten, bei denen einmal ein Totalbefall festgestellt worden war, von diesem

Zeitpunkt an immer zu den Pancolitis-Patienten zählten. Eine Entzündungsausbreitung nach proximal ist schon vielfach beschrieben worden [33](#), [23](#).

4.6 Aktivität im Verlauf von 20 Jahren

Das Hauptziel dieser Studie war es, den Langzeitverlauf bei Colitis ulcerosa darzustellen. Der schubartige Krankheitsverlauf ist bekannt [24](#). Insgesamt ist der Verlauf jedoch sehr unterschiedlich. So können jahrzehntelange Remissionen, alljährliche Schübe, Medikationsfreiheit oder langjährige medikamentöse Immunsuppression beobachtet werden. Um den Aktivitätsverlauf zu objektivieren, untersuchten wir die Schubhäufigkeit, die Häufigkeit der kolitisbedingten Krankenhausaufenthalte sowie Aktivitätsindizes über mindestens 15 Jahre. Hierfür standen uns die Daten von 52 Patienten zur Verfügung, die in den ersten 15 Jahren nach ED nicht kolektomiert werden mussten. Um die Stärke eines Schubes objektivieren zu können, wählten wir den CAI nach Rachmilewitz sowie den Aktivitätsindex nach Truelove und Witts.

Bei der Schubanzahl konnten wir einen hoch signifikanten Abfall der Patientenzahl mit Schubhäufigkeiten unter 6 zwischen den Jahren 1-5 und 6-10 feststellen. 15 und 20 Jahre nach ED war ein weiterer nicht signifikanter Abfall zu beobachten. 22,9% der untersuchten Patienten waren in den Jahren 6-10 ohne einen Schub. In den Jahren 11-15 waren es bereits ein Drittel der Patienten und zwischen den Jahren 16-20 nach ED waren 35,7% ohne Krankheitsaktivität. Die Anzahl der Patienten mit einer Schubanzahl von mehr als 5 nahm im Zeitverlauf allerdings nur leicht ab. Dabei waren es nicht nur Patienten, die im Zeitverlauf ständig an dieser hohen Schubanzahl litten, sondern auch Patienten, bei denen die Schubanzahl im späteren Verlauf auf mehr als 5 anstieg (siehe Abbildung 4). Auch durch Berechnung der Mittelwerte der Schubanzahlen im Krankheitsverlauf ist ein Abfall der Schubhäufigkeiten ersichtlich. So errechnet sich im Wilcoxon-Test ein signifikanter Abfall der durchschnittlichen Schubanzahl im Vergleich der ersten beiden 5-Jahresabschnitte, ein hoch signifikanter Abfall im Vergleich Jahr 1-5 zu Jahr 11-15 und 16-20 sowie ein signifikanter Abfall im Vergleich der Jahre 6-10 mit 11-15 (siehe Abbildung 5). Ein Patient aus unserem Kollektiv litt unter durchschnittlich 5 Schüben pro Jahr über die ersten zwei Jahrzehnte seiner Krankheitsgeschichte.

Auch bezüglich des CAI konnten wir eine hoch signifikante Aktivitätsabnahme der Kolitis im Zeitverlauf nachweisen. So nahm die Patientenzahl, die sich mit einem CAI kleiner 4 definitionsgemäß in Remission befand, vergleicht man die ersten 5 Jahre mit den folgenden 5, hoch signifikant zu. Diese Tendenz setzte sich bis zum 15. Jahr nach

ED fort. Wiederum nahm die Anzahl der Patienten mit einem leichten Schub zwischen den Jahren 1-5 und 6-10 ab, allerdings ist ein signifikanter Abfall erst im Vergleich zu Jahr 11-15 nachzuweisen. Von Jahr 16-20 war in dieser Gruppe ein Anstieg zu sehen, der aber nicht signifikant ist. Die Häufigkeit der mittelschweren Schübe nahm von den ersten 5 Jahren nach ED zum zweiten Fünfjahresabschnitt hoch signifikant ab. Ebenso ist der Abfall hoch signifikant, vergleicht man Jahr 1-5 mit Jahr 11-15. Nur für die Häufigkeit der schweren Schübe ließ sich im Zeitverlauf kein signifikanter Abfall bestimmen, jedoch ist eine deutliche Abnahme erkennbar (siehe Abbildung 6). Dabei hatten alle Patienten (3 in der Anzahl), bei denen die höchste Aktivität in den ersten Jahren kleiner 4 nach Rachmilewitz war, in den nächsten Jahren keinen Anstieg über einen CAI von 3 hinaus, wohingegen es in den anderen CAI-Aktivitätsgruppen Zu-, sowie Abnahmen der Aktivität gab. Bei Berechnung des Mittelwertes des CAI im Fünfjahresabstand ist ebenso ein Abfall der Aktivität ersichtlich. Dabei nahm der durchschnittliche CAI im Vergleich der ersten 5 Jahre zu allen weiteren Fünfjahresabschnitten hochsignifikant ab. Eine signifikante Abnahme ist ebenfalls von Jahr 6-10 mit den darauf folgenden Zeitabschnitten zu sehen (siehe Abbildung 7).

Auch Truelove und Witts erstellten einen Index zur Aktivitätsklassifizierung. Mit diesem Index lässt sich ebenso eine Aktivitätsabnahme im Verlauf nachweisen. Die Anzahl der Patienten mit schweren Schüben nahm bereits zwischen den ersten 5 Jahren nach ED und Jahr 6-10 hoch signifikant ab. Auch im Vergleich von Jahr 1-5 mit den Jahren 11-15 ließ sich, trotz leichtem Anstieg gegenüber den Jahren 6-10, ein hoch signifikanter Abfall nachweisen. Der Patientenanteil ohne Aktivität nach Truelove und Witts stieg im Verlauf hoch signifikant von 0 über 11% auf 23% nach 20 Jahren. Zwischen den Beobachtungszeiträumen Jahr 6-10 und 16-20 Jahren war ebenso ein signifikanter Anstieg nachzuweisen. Der Patientenanteil mit leichter Aktivität stieg signifikant von den ersten 5 Jahren zu den Jahren 11-15 (siehe Abbildung 7). In Tabelle 16 und Abbildung 9 sind die Mittelwerte der Indizes im Krankheitsverlauf dargestellt. Der signifikante Abfall des durchschnittlichen Mittelwertes von Jahr 1-5 im Vergleich zu den anderen Zeitabschnitten unterstreicht den Aktivitätsabfall.

Vergleicht man die Aktivitätsindizes nach Truelove und den CAI, so stellt man fest, dass es in den einzelnen Schweregraden teils erhebliche Unterschiede gibt. So litten in den ersten 5 Jahren 68% unter einer schweren Aktivität nach Truelove, beim CAI befanden sich hingegen nur 26% der Erkrankten in der höchsten Kategorie. Das liegt daran, dass die verschiedenen Indizes ein unterschiedlich starkes Gewicht auf die einzelnen

Symptome legen. Es reicht bei der Bestimmung des Truelove-Index nur ein Merkmal, um in eine bestimmte Kategorie zu fallen. So bedeutet laut Truelove und Witts eine Schubanzahl von mehr als 6 pro Tag schon eine Zuordnung zur höchsten Kategorie. Beim CAI sind mit dem gleichen Symptom jedoch erst 3 Punkte erreicht, womit man, gemäß dem Fall, es bestehen keine weiteren Symptome, in die Kategorie Remission fallen würde. Somit stellt der CAI einen weitaus differenzierteren Aktivitätsindex dar.

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte sank ebenfalls im Verlauf. Bei der Erhebung wurde jeweils der stationäre Aufenthalt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, soweit einer nötig war, mit erhoben. Bei 24 Patienten wurde die Diagnose stationär gestellt. Bei 14 Patienten erfolgte die Diagnosestellung ambulant. Bei 14 Patienten ist der Ort der Diagnosestellung nicht bekannt. 71,1% der Patienten hatten mindestens einen kolitisbedingten Krankenhausaufenthalt in den ersten 5 Jahren. Der Anteil der Patienten ohne einen Krankenhausaufenthalt stieg von 28,9% auf 75,6% nach 10 Jahren und 83,0% nach 15 Jahren. Dieser Anstieg ist hoch signifikant. Ein hoch signifikanter Abfall der Häufigkeit von einmaliger Hospitalisierung ließ sich ebenfalls nachweisen. Allerdings ist damit allein schon deswegen zu rechnen, da ein hoher Anteil der Patienten bei der Erstdiagnosestellung hospitalisiert war. Hingegen fiel auch die Anzahl der Patienten, die zwei Mal stationär aufgenommen wurden, hoch signifikant von 21,1% nach 5 auf 2,1% nach 15 Jahren. Außerdem ließ sich im Vergleich der Jahre 1-5 mit den Jahren 6-10 ein signifikanter Abfall von 21,1% auf 8,9% nachweisen. 7 Patienten mussten in den ersten 5 Jahren mehr als zwei Mal hospitalisiert werden, in den folgenden 5 Jahren war es nur ein Patient und nach 15 Jahren drei, wobei zwei von diesen drei Patienten schon in den ersten 5 Jahren nach ED mehr als 2 Mal stationär behandelt werden mussten. Eine Dezimierung der Krankenhausaufenthalte ließ sich ebenso mit dem Abfall der Mittelwerte der Anzahl der Krankenhausaufenthalte (Tabelle 17 u. Abbildung 11) darstellen. Hier findet sich ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich der ersten 5 Jahre mit der durchschnittlichen Hospitalisierungsanzahl des weiteren Verlaufs. Auch Langholz et al. (13) wiesen eine Abnahme der Anzahl der stationären Behandlungen im Langzeitverlauf nach. Allerdings muss erwähnt werden, dass sich anhand einer Abnahme der Anzahl der Krankenhausaufenthalte, insbesondere im Vergleich zwischen dem Erkrankungsbeginn und dem langjährigen Verlauf, nicht zwangsläufig eine Aktivitätsabnahme nachweisen lässt, da durch Erfahrungsgewinn seitens des Patienten, sowie des behandelnden Arztes im Krankheitsverlauf Schübe, die zu Erkrankungsbeginn stationär behandelt wurden, später ambulant behandelt werden.

Uns ist keine weitere Studie bekannt, die wie die hier vorliegende, in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von über 20 Jahren den Aktivitätsverlauf beschreibt. Die IBSEN [23](#) und EC-IBD-Studie [30](#) untersuchten den Aktivitätsverlauf innerhalb der ersten 5 Jahre nach ED, hierbei wurde eine Aktivitätsabnahme in 40 – 60% im Verlauf aufgezeigt. Hendriksen et al. [24](#) veröffentlichten 1984 eine Studie, bei der sie den Verlauf von C.u. in durchschnittlich 6,7 Jahren verfolgten. Darin beschrieben sie eine Zunahme der Patientenanzahl in Remission von 40% im ersten Jahr nach ED auf 60% nach 10 Jahren. Ebenso wiesen sie eine Abnahme des Anteils der Patienten mit hoher, sowie leichter Aktivität nach. Auch in der hier vorliegenden Untersuchung befinden sich laut CAI im zweiten Fünfjahresabschnitt nach ED 40% der Patienten in Remission, im darauf folgenden Abschnitt 60%. In einer großen dänischen Studie mit einer mittleren Beobachtungszeit von 8 Jahren wiesen Langholz et al. ([13](#)) eine Zunahme der Patienten in Remission sowie eine Abnahme der Patienten mit kontinuierlicher Aktivität im späteren Krankheitsverlauf nach.

Trotz der deutlichen Aktivitätsabnahme über die Jahre bei vielen Patienten, gab es nur eine leichte Abnahme in der Medikationshäufigkeit, wie in Abbildung 11 zu sehen ist. Eine signifikante Abnahme war für die Einnahme von oralen Aminosalicylaten im Vergleich der Jahre 1-5 und 11-20 sowie die Anwendung von topischen Glukokortikoiden im Vergleich der gleichen Jahresabschnitte festzustellen. In der Anwendung von systemischen Glukokortikoiden und Azathioprin gab es nur eine leichte, nicht signifikante Abnahme im Verlauf von 15 Jahren. Nach dem 15. bis zum 20. Jahr nach ED kam es sogar zu einem leichten Anstieg des Einsatzes von Azathioprin. In der Häufigkeit der Anwendung von topischen Aminosalicylaten sahen wir ebenfalls einen leichten, nicht signifikanten Anstieg. Nur drei von 45 Patienten benötigten in den Jahren 6-10 nach ED keine Medikamente. In den darauf folgenden 5 Jahren waren es 4 ohne Therapie. Es bedurfte bei 41,3% der Erkrankten auch noch in den Jahren 11-15 nach ED der Einnahme von Glukokortikoiden sowie bei 15,2% der Therapie mit dem Immunsuppressivum Azathioprin. Somit kann von der Medikation nicht direkt auf die Krankheitsaktivität geschlossen werden. Im Umkehrschluß läßt sich die Vermutung aufstellen, dass die Aktivität im Langzeitverlauf auf Grund einer langjährigen und konsequenten Therapie abnimmt. Jeweils ein Patient wurde in den Jahren 11-15 nach ED mit den alternativen Immunsuppressiva Tacrolimus und Methotrexat, ein Patient mit Leukozytenapherese behandelt. Die Therapie mit den erst im neuen Jahrtausend eingeführten Substanzen mit hohem Nebenwirkungsprofil, wie

Ciclosporin A, Tacrolimus und Biologika, wie Infliximab, hatte bei unseren Patienten somit noch keine große Bedeutung. Laut der IBSEN-Studie [23](#) nahmen 45% der Betroffenen in den ersten 5 Jahren nach ED keine Medikamente ein. Die Differenz zu unserer Untersuchung ist darin begründet, dass in der IBSEN-Studie eine Medikamenteneinnahme zu nur einem Zeitpunkt bestimmt wurde, wobei wir die Medikamenteneinnahme in einem Zeitraum von 5 Jahren betrachteten. Systemische Kortikosteroide nahmen laut Langholz et al. [13](#) in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 25 Jahren 30-58% der Patienten ein. Diese Zahl spiegelt sich auch in unserer Studie wider. Jedoch wurden bei Langholz et al. nur 6% in den ersten Jahren nach Diagnosestellung mit systemischen Immunsuppressiva behandelt, bei uns waren es hingegen 20%.

In der Literatur [51](#) wird beschrieben, dass Laborwerte Hinweise auf die Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa geben. Ein Anstieg von CRP und Leukozytenzahl sowie ein Abfall von Thrombozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit können Hinweise auf die Krankheitsaktivität geben, korrelieren jedoch nicht immer mit dem tatsächlichen klinischen Zustand des Patienten [51](#). Auf Grund der geringen Datendichte konnten wir das C-Reaktive Protein nicht zur Beurteilung des Aktivitätsverlaufes verwenden, da es zu Beginn unseres Erfassungszeitraumes nur selten bestimmt wurde. Die BSG wurde bis vor einigen Jahren zur Entzündungsbestimmung herangezogen, jedoch wurde sie in den jüngeren Jahren nicht mehr an der Universitätsklinik Rostock verwendet. Aus diesem Grunde konnten wir auch diesen Entzündungsparameter nicht für die Beurteilung des Aktivitätsverlaufes bei C.u. heranziehen. Im Friedman-Test konnte kein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahlen zu irgendeiner Zeit bestimmt werden. Der Hb-Wert kann bei starken begleitenden Blutungen erheblich sinken und gegebenenfalls eine Bluttransfusion indizieren. Er geht auch in die Berechnungen der Aktivitätsindizes mit ein. Wir konnten im Wilcoxon-Test einen signifikanten Anstieg des Hb-Wertes von den ersten 5 Jahren nach ED zu den darauf folgenden 5 Jahren berechnen. Es gibt jedoch auch andere Ursachen für einen Hb-Abfall, der somit nicht immer kolitisbedingt sein muss. Eine signifikante Änderung des Hämokrits sowie der Thrombozytenzahl konnten wir zu keiner Zeit berechnen. Hier muss jedoch auf die geringe Datenzahl hingewiesen werden.

Sinclair et al. [66](#), Watts et al. [70](#) und Hiwatashi et al. [67](#) beobachteten einen stärkeren Aktivitätsverlauf mit der höchsten Schubanzahl bei den jüngsten Patienten. Im

Vergleich der Altersgruppe 1-39 Jahre mit den Patienten, die bei der Erstdiagnose älter als 40 waren, konnten wir keine Abhängigkeit des Verlaufes der Schubhäufigkeiten vom Alter feststellen (siehe Tabelle 22). Hiwatashi et al. [67](#) beobachteten außerdem eine Abnahme der Schubhäufigkeit über die Zeit bei Patienten mit distaler oder Linkskolitis, jedoch keine Änderung bei Pankolitispatienten. In unserer Untersuchung hingegen konnten wir diese Beobachtung nicht bestätigen. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Schubhäufigkeit innerhalb von 15 Jahren zum Befallsmuster feststellen (siehe Tabelle 23). Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Sinclair und Watts et al.. Ebenso lässt sich im Chi-Quadrat-Test kein Zusammenhang mit der Medikation in den ersten 5 Jahren nachweisen (siehe Tabellen 24-28). Um eine mögliche Beeinflussung des Aktivitätsverlaufes durch Multimorbidität zu sehen, verglichen wir die Schubhäufigkeiten im Verlauf bei Patienten mit weniger gleich zwei Nebendiagnosen mit Patienten, die an mehr als zwei weiteren Diagnosen litten. Auch hierbei konnte kein Zusammenhang gesehen werden (Tabelle 29). Um die Abhängigkeit des Verlaufes über die Jahre von einzelnen Faktoren zu prüfen, ist sicherlich ein größeres Patientenkollektiv notwendig. Allerdings konnten auch Langholz et al ([13](#)) in einer großen Studie mit über 1000 Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht [94](#), dem Alter bei ED, der Entzündungsausbreitung und der Therapie und dem Langzeitverlauf feststellen.

Im Folgenden sollen nun einzelne Krankengeschichten dargestellt werden, die uns über einen besonders langen Zeitraum bekannt sind.

Eine Patientin hatte einen Krankheitsverlauf von 50 Jahren mit einem leichten Schub alle zwei Jahre. Als Dauermedikation nahm sie systemische Aminosalicylate. Bei einer weiteren Patientin ist der Verlauf über 45 Jahre bekannt. In den ersten 25 Jahren litt sie unter sehr starken Schüben zweimalig je Jahr mit einem CAI bis zu 12. In den vergangenen 20 Jahren zeigte die Kolitis bei ihr hingegen keine Aktivität mehr.

Bei einigen Patienten besteht jahrelange Remission, bis ein belastendes Ereignis auftritt und scheinbar die ruhende Kolitis aktiviert. So bekam eine Patientin nach jahrelanger Beschwerdefreiheit wieder Schübe, nachdem bei ihrem Ehemann ein Kolonkarzinom diagnostiziert wurde. Eine andere Patientin litt nach dem Tod der Mutter unter jährlich einem Schub. Viele Patienten und auch Ärzte haben den Eindruck, dass psychischer Stress die Aktivität der Erkrankung erhöht, wobei dieser Sachverhalt bisher durch keine Studie belegt werden konnte [74](#), [84](#). Einige Medikamente werden ebenfalls als

Schubauslöser diskutiert, z.B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 37. In einem uns bekannten Fall wurde die Kolitis klinisch aktiv, nachdem Ibuprofen verabreicht wurde.

Von den 52 Patienten, bei denen wir die Krankheitsaktivität in mindestens 15 Jahren untersuchten, verstarben zwei innerhalb des Untersuchungszeitraumes an nicht kolitisbedingten Ursachen. Patienten, die an einer C.u. leiden, haben nur eine sehr leicht herabgesetzte Lebenserwartung im Vergleich zu der Restbevölkerung. Dieser leichte Unterschied wurde nur in sehr großen Studien ersichtlich 24, 25, 13, 37, 66, 32. Es wurde beschrieben, dass die Mortalität in den ersten Jahren nach Diagnosestellung am größten ist 66, 32, 76, 13.

4.7 Methodenkritik

Das Problem bei der retrospektiven Datenerhebung besteht darin, dass man sich auf Daten bezieht, die von anderen und zu einem anderen Zweck als dem Studienzweck erhoben wurden. So kommt es zu Informationslücken und teils ungenauen Angaben. Es konnten nur Daten erhoben werden, wenn der Patient seinen Arzt konsultiert hatte. Eine eventuelle Selbsttherapie bei Auftreten von Aktivität konnte somit nicht erfasst werden. Speziell im Verlauf der Erkrankung gewinnt der Betroffene an Erfahrung und greift eventuell eigenständig zu Medikamenten, ohne einen Arzt hinzuzuziehen. Somit konnten eventuell leichte Entzündungsaktivitäten nicht erfasst werden und der von uns gesehene starke Abfall der Schubanzahl über die Jahre kann zu einem geringen Teil auch durch diesen Mangel bedingt sein.

Bei der Erhebung des CAI aus Krankenakten besteht das Problem, dass ein klinischer Aktivitätsindex nicht klinisch erhoben wird. Dabei muss man sich auf die Notizen in der Krankenakte verlassen. Der CAI verlangt genaue Angaben zum klinischen Zustand des Patienten sowie zu der Quantität des mit dem Stuhl abgesonderten Blutes. So wurden zu der Quantität des abgesonderten Blutes nur selten Angaben gemacht. Wir vergaben für die Angabe „Blut im Stuhl“ immer 2 Punkte. Nur, wenn ausdrücklich eine große Menge Blut angegeben wurde, gaben wir 4 Punkte. Ebenso verhielt es sich mit der Angabe des Allgemeinzustandes des Patienten. Durch diese Faktoren ist eine Diskrepanz zwischen dem von uns bestimmten CAI und dem reellen CAI möglich, wobei unserer eher zu niedrig bewertet sein dürfte. Darin könnte auch die Ursache dafür liegen, dass es bei

unserer Erhebung Patienten gibt, die in den ersten 5 Jahren nach ED einen CAI kleiner 4 haben, was ja definitionsgemäß eine Remission bedeuten würde. So muss aber in den ersten 5 Jahren mindestens ein Schub vorgelegen haben, der die Diagnose der Erkrankung nach sich zog. Manchmal wurde auch der CAI direkt von den Ärzten in den Notizen angegeben. Diese Mängel ziehen sich jedoch über die gesamte Erhebungszeit, so dass die Kernaussage der Aktivitätsabnahme hierdurch nicht verfälscht wird. Außerdem ist zu sagen, dass es sich bei der Gastroenterologie der Universität Rostock um ein Zentrum für chronisch entzündliche Darmerkrankungen handelt, wo eher schwerere Verläufe der C.u. behandelt werden. Somit kann von der Struktur des hier untersuchten Patientenguts nicht in jedem Fall auf das Patientengut einer Praxis in Niederlassung geschlossen werden.

4.8 Fazit für die Praxis

Anhand der vorliegenden Daten können dem betroffenen Patienten positive Aussagen hinsichtlich der Prognose der Erkrankung bezüglich Schubhäufigkeit, Stärke der Aktivität, Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Notwendigkeit zur Kolektomie und Kolonkarzinomentstehung gemacht werden.

Da es Hinweise gibt, dass eine Verzögerung der Diagnosestellung und damit Verzögerung der Therapieeinleitung zu einer Prognoseverschlechterung mit späteren Kolektomie führt, sollte nach einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung gestrebt werden.

Da die Krankheitsaktivität im Zeitverlauf bei einer großen Anzahl der Patienten abnimmt, ist eine zurückhaltende Indikationsstellung zur Kolektomie und Ausschöpfung der konservativen Maßnahmen gerechtfertigt.

5 Zusammenfassung

Die Colitis ulcerosa zählt zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wobei sich die Entzündung auf das Kolon, bzw. das terminale Ileum als sogenannte Backwash ileitis beschränkt. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch rezidivierend. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die klinische Aktivität im Verlauf der Erkrankung abnimmt. Es gibt nur wenige Studien, die den Verlauf der klinischen Aktivität über 10 Jahre hinaus untersucht haben. Ziel dieser Studie war es aus diesem Grunde den Langzeitverlauf der C.u. über mindestens 15 Jahre zu objektivieren. Dazu wurden alle Patienten, die zwischen den Jahren 1996-2006 in der Gastroenterologischen Abteilung der Universitätsklinik Rostock in Behandlung waren retrospektiv auf Geschlecht, Alter und Jahr bei Erstdiagnose untersucht. Für die Beurteilung des Langzeitverlaufes wählten wir alle Patienten aus, die vor dem Jahr 1993 an C.u. erkrankt waren, die also einen Krankheitsverlauf von mindestens 15 Jahren hatten. Hinzugezogen wurden außerdem 12 Patienten von Frau Dr. Schwesinger, einer allgemeinmedizinisch tätigen Internistin in Stralsund. Von diesen 62 Patienten wurde die Schubanzahl, der höchste CAI (Colitis Activity Index nach Rachmilewitz) sowie Truelove-Index, die Entzündungsausbreitung, die Medikation und die am weitesten von den Normalwerten abweichenden Laborwerte (BSG, CRP, Leukozytenzahl, Hb-Wert, Thrombozytenzahl) in jeweils Fünfjahresabschnitten festgehalten. Diese Daten wurden daraufhin statistisch mit SPSS ausgewertet.

Wir konnten zeigen, dass das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose Colitis ulcerosa in der Region Rostock sich nicht von dem anderer Regionen unterscheidet. Ein Unterschied scheint jedoch in der etwas höheren Inzidenz bei dem weiblichen Geschlecht zu liegen.

Die Kolektomiehäufigkeit liegt in unserem Patientengut bei 16% nach 15 Jahren und ist damit erheblich niedriger als in anderen Regionen.

Es gibt Hinweise, dass eine hohe Differenz an Jahren von Beschwerdebeginn bis zur Diagnosestellung zu einer höheren Kolektomierate führt.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kolektomiehäufigkeit und der Pancolitis festgestellt werden.

In unserer Untersuchung erkrankten 8,1% der Patienten an einem Kolonkarzinom im Vergleich zu einem Erkrankungsrisiko von 6% der nicht an Colitis ulcerosa Erkrankten, was einem 1,35 fachen höherem Risiko für Patienten mit Colitis ulcerosa entspricht. Dabei liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter deutlich niedriger als in der Hintergrundbevölkerung.

Es ließ sich eine Entzündungsausdehnung nach proximal bei 32% der untersuchten Patienten innerhalb von 15 Jahren feststellen.

Wir konnten eine signifikante Abnahme der Schubanzahl sowie der Aktivitätsstärke und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Verlauf von bis zu 20 Jahren nachweisen.

23% der untersuchten Patienten waren in den Jahren 6-10 nach Erstdiagnose ohne einen Schub. In den Jahren 11-15 waren es bereits 33% der Patienten und von Jahr 16-20 nach ED waren 36% ohne Krankheitsaktivität.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen Alter, der Entzündungsausbreitung, dem Geschlecht, der Medikation oder der Anzahl der Nebendiagnosen und Aktivitätsverlauf der Colitis ulcerosa finden.

Trotz signifikanter Aktivitätsabnahme nimmt die Medikation im Verlauf nur leicht ab.

Mit der vorliegenden Untersuchung konnte belegt werden, dass die Krankheitsaktivität der C.u. im Verlauf über viele Jahre abnimmt, wobei dies im Einzelfall nicht vorauszusagen ist.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnose	11
Abbildung 2: Alter bei Erstdiagnose geschlechtsspezifisch	12
Abbildung 3: Entzündungsausdehnung im Verlauf von 15 Jahren	17
Abbildung 4 : Anzahl der Schübe im Verlauf von 20 Jahren	18
Abbildung 5: Mittelwerte Schubanzahl über 20 Jahre	20
Abbildung 6: CAI (Colitis Activity Index) im Verlauf von 20 Jahren	21
Abbildung 7: Mittelwerte CAI im Verlauf von 20 Jahre	22
Abbildung 8: Truelove-Aktivitätsindex im Verlauf von 20 Jahren	23
Abbildung 9: Mittelwerte des Truelove-Aktivitätsindex im Verlauf von 20 Jahren	24
Abbildung 10: Anzahl Krankenhausaufenthalte im Verlauf von 20 Jahren	25
Abbildung 11: Mittelwerte der Krankenhausanzahl im Verlauf von 20 Jahren	26
Abbildung 12: Medikamente im Verlauf von 20 Jahren	27

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CAI nach Rachmilewitz	9
Tabelle 2: Index nach Truelove und Witts	10
Tabelle 3: Epidemiologie	12
Tabelle 4: Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose der Patienten, die wir im Langzeitverlauf analysierten	13
Tabelle 5: Kolektomiehäufigkeit im Zeitverlauf (n=62)	13
Tabelle 6: Indikation zur Kolektomie (n=18)	14
Tabelle 7: Kolektomiehäufigkeit in Bezug zur Entzündungsausdehnung	14
Tabelle 8: Kolektomiehäufigkeit im Bezug auf Jahre zwischen Beschwerdebeginn (BB) und Erstdiagnose (ED)	15
Tabelle 9 : Anzahl der Patienten mit und ohne Kolektomie in Abhängigkeit der Anzahl der Jahre zwischen Erstdiagnose und Beschwerdebeginn	15
Tabelle 10: Extraintestinale Manifestationen (n=62)	16
Tabelle 11: Komplikationen der Colitis ulcerosa (n=62)	16
Tabelle 12: Jahre nach ED und Alter bei Diagnose Kolonkarzinom	16
Tabelle 13: Entzündungsausdehnung im Verlauf von 15 Jahren	17
Tabelle 14: Schubanzahl im Zeitverlauf von 20 Jahren	20
Tabelle 15: CAI im Verlauf von 20 Jahren	22
Tabelle 16: Truelove-Index im Verlauf von 20 Jahren	24
Tabelle 17: Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Verlauf von 15 Jahren	26
Tabelle 18: der durchschnittlich niedrigste Hämoglobin-Wert im Verlauf von 15 Jahren	28
Tabelle 19: der durchschnittlich niedrigste Hämatokrit im Verlauf von 15 Jahren	28
Tabelle 20: die durchschnittlich höchste Leukozytenwert im Verlauf von 15 Jahren	28
Tabelle 21: der durchschnittlich niedrigste Thrombozytenwert im Verlauf von 15 Jahren	29
Tabelle 22: Vergleich Verlauf Colitis in 2 Altersgruppen bei Erstdiagnose	30
Tabelle 23: Verlauf mit Bezug auf Entzündungsausdehnung bei Erstdiagnose	30
Tabelle 24: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit topischen Aminosalicylaten in ersten 5 Jahren nach ED	31
Tabelle 25: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit systemischen Aminosalicylaten in ersten 5 Jahren nach ED	31
Tabelle 26: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit topischen Glukokortikoiden in ersten 5 Jahren nach ED	32
Tabelle 27: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden in ersten 5 Jahren nach ED	32
Tabelle 28: Verlauf in Bezug auf Behandlung mit Azathioprin in ersten 5 Jahren nach ED	32
Tabelle 29: Tendenz nach 15 Jahren in Bezug auf Anzahl der Nebendiagnosen	33
Tabelle 30: Kolektomieraten in publizierten Studien im Vergleich zu vorliegender Untersuchung	35
Tabelle 31: Entzündungslokalisation zum Diagnosezeitpunkt – Ergebnis verschiedener Studien	38

8 Literaturverzeichnis

- 1 Farmer RG: Clinical features . Hrsg.: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE: Bockus Gastroenterology. 5. Philadelphia, London,Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, WB Saunders Company, 1995 S.1338-63,
- 2 Jewell DP.: Ulcerative Colitis. Hrsg.: Feldman M, Friedman LS, Sleisinger MH: Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7. Philadelphia, London, New York, St Louis, Sydney, Toronto, Saunders Company, 2002 S.2039-67,
- 3 Rao SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut. 1988, 29, 1988 S.342-5,
- 4 Göke MN: Klinik der Colitis ulcerosa. Hrsg.: Hoffmann Jörg: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 1 Stuttgart, Thieme, 2004 S.72-5,
- 5 Duchmann R: Klinik der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten Erkrankungen. Hrsg.: Hoffmann Jörg: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, Thieme, 2004 S.82-87,
- 6 Holtmann M, Neurath MF: das intestinale Immunsystem. Hrsg.: Hoffmann Jörg: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, Thieme, 2004 S.28-44,
- 7 Schreiber S: Genetik der CED. Hrsg.: Hoffmann Jörg: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, Thieme, 2004 S.22-7,
- 8 Hoffmann RM: Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Colitis ulcerosa. Hrsg.: Hoffmann Jörg: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 1 Stuttgart, Thieme, 2004 S.172-182,
- 9 Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis.. Gut. 1963, 4, S.299-315,
- 10 Shivananda S, Lennard-Jones JE, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al.: Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Gut. 1996, 39(5), 1996 S.690-7,
- 11 Langholz EE: Long term prognosis of patients with ulcerative colitis. Ugeskrift for leger. 1993, 46, S.3767-72,
- 12 Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, Ferraris L, Panelli MR, Prada A, Sostegni R, de Franchis R: The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective

- study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Gastroenterology*. 2000, *95*(2), S.469-73,
- 13 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V: Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994, *107*(1), S.300-2,
 - 14 Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V: Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Skandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991, *26*(12), S.1247-56,
 - 15 Bjornsson S, Johannsson JH, Oddsson E: Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89. A retrospective nationwide epidemiologic study.. *Scand. J. Gastroenterol.*. 1998, *33*(1), S.71-7,
 - 16 Garland CF, Lilienfeld AM, Mendeloff AI, Markowitz JA, Terrell KB, Garland FC: Incidence rates of ulcerative Colitis and Crohn's disease in fifteen areas of the United States. *Gastroenterology*. 1981, *81*(6), S.1115-24,
 - 17 Pagenault M, Thron I, Alexandre JL, Cruchant E, Dabadie A, Chaperon J, Robaszkiewicz M, Bretagne JF: Incidence of inflammatory bowel diseases in Bretagne (1994-1995). *ABERMAD. Association Bertonne d'Etude et de Recherche des Maladies de l'Appareil Digestif*. *Gastroenterol Clin. Biol.*. 1997, *21*(6-7), S.483-90,
 - 18 Colombel JF, Dupas JL, Cortot A, Salomez JL, Marti R, Gower-Rousseau C, Capron-Chivrac D, Lerebours E, Czernichow B, Paris JC: Incidence of inflammatory bowel disease in the Nord-Pas-de-Calais region and the Somme area of France in 1988. *Gastroenterol Clin Biol.*. 1990, *14*(8-9), S.614-8,
 - 19 Latour P, Belaiche J, Louis E, Fontaine F, Deflandre J, Loly J, Oger A, Defrance P, Di Valentin A, Delforge M, Daenen G, Lebas M, Mohr E, Wain E, Gillard C, Thys C: Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Liege (Belgium). *La Societe de Gastroenterologie Liegeoise. Acta Gastroenterol Belg.*. 1996, *59*(1), S.3-6,
 - 20 Monferrer Guardiola R, Marin Jimenez JA, Pedraza Sanz RG, Moreno Sanchez I, Soler Bahilo E, Hinojosa del Val J: Incidence of inflammatory bowel disease in the 02 health area of Castellon (1992-1996). *Rev Esp Enferm Dig.*. 1999, *91*(1), S.40-46,
 - 21 Loftus Jr EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR: Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000, *46*, S.336-349,
 - 22 Hiatt MD, Kaufmann MD: Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in a Defined Northern California Population. *West J Med*. 1988, *149*, S.541-546,
 - 23 Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevoid Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B : Ulcerative Colitis and Clinical Course: Results of a 5-year Population-based Follow-up Study (The IBSEN Study) . *Inflammatory Bowel Disease*. 2006, *7*, S.543-550,

- 24 Hendriksen C, Kreiner S, Binder V: Long term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut*. 1985, 26(2), S.158-63,
- 25 Jess T, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, Munkholm P, Sandborn WJ: Survival and cause-specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long-term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut*. 2006, 55(9), S.1248-54,
- 26 Nordenvall B, Brostrom O, Berglund M, Monsen U, Nordenstrom J, Sorstad J, Hellers G: Incidence of ulcerative colitis in Stockholm County 1955-1979. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1985, 20(7), S.783-90,
- 27 Loftus EV Jr.: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004, 126(6), S.1504-17,
- 28 Binder V, Both H, Hansen PK, Hendriksen C, Kreiner S, Torp-Pedersen K: Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn`s disease in the County of Copenhagen, 1962 to 1978. *Gastroenterology* . 1982, 83(3), S.563-8,
- 29 Morris T, Rhodes J: Incidence of ulcerative colitis in the Cardiff region 1968-1977. *Gut*. 1984, 25(8), S.846-8,
- 30 Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, Beltrami M, Politi P, Bonanomi A, Tsianos EV, Mouzas I, Schulz TB, Monteiro E, Clofent J, Odes S, Limonard CB, Stockbrugger RW, Russel MG: Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2000, 35(12), S.1272-7,
- 31 Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ: The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* . 2002, 123(1), S.393-5,
- 32 Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V: Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* . 2003, 125(6), S.1881-3,
- 33 Farmer RG, Easley KA, Rankin GB: Clinical Patterns, Natural History, and Progression of Ulcerative Colitis, A Long-Term Follow-Up of 1116 Patients. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993, 38, S.1137-1146,
- 34 Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A: Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut*. 1994, 35(10), S.1316-8,
- 35 Bjornsson S, Johannsson JH: Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000, 12(1), S.31-8,

- 36 Latour P, Louis E, Belaiche J: Incidence of inflammatory bowel disease in the area of Liege: a 3 years prospective study (1993-1996). *Acta Gastroenterol Belg.* 1998, *61(4)*, S.410-3,
- 37 Timmer A.: Epidemiologie der CED. Hrsg.: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das Ced-Handbuch für Klinik und Praxis.. 1 Stuttgart, Thieme, 2004 S.8-21,
- 38 Cullinan ER: The natural history of ulcerative colitis. *The lancet: a journal of British and foreign medicine, surgery, obstetrics.* 1957, *6967*, S.487-9,
- 39 Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO: Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* . 1992, *103(3)*, S.954-60,
- 40 Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arca M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A: Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterology.* 2000, *95*, S.1213-20,
- 41 Stange EF, Riemann J, von Herbay A, Lochs H, Fleig WE, Schölmerich J, Kruis W, Porschen R, Bruch HP, Zeitz M, Schreiber S, Moser G, Matthes H, Selbmann HK, Goebell H, Caspary WF: Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Leitlinien der DGVS. *Gastroenterologie* . Band 39. 2001, 2001 S.19-72,
- 42 Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, et al: Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contaception and breastfeeding in Italy: a ntionwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiology.* 1998, *27(3)*, S.397-404,
- 43 Calkins BM: A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease.. *Dig Dis Sci.* 1989, *34*, S.1841-54,
- 44 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, et al: Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study.. *Cancer.* 2001, *91*, S.854-62,
- 45 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis.. *Gut.* 2001, *48*, S.526-35,
- 46 Gilat T, Fireman Z, Grossman A, et al: Colorectal cancer in ulcerative colitis - A population study in central Israel. *Gastroenterology.* 1988, *94*, S.870-7,
- 47 Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al: Ulcerative colitis and colorectal cancer: A population-based study.. *N Engl J Med.* 1990, *323*, S.1228-33,
- 48 Moran A, Jones A, Asquith PI: Labaratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's disease.. *Scandinavian J Gastroenterology.* 1995, *30*, S.356-60,

- 49 Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB: Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease.. *Ann Intern Med.* 1968, 86, S.1013,
- 50 Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG: Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies.. *Gastroenterology.* 2000, 95(1), S.171-6,
- 51 Emmrich J: Labordiagnostik. Hrsg.: Hoffmann Jörg: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2004, Thieme, S.97-101,
- 52 Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, Krohn J, Riches PG, Wadsworth J: Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management.. *Gut.* 1979, 20, S.22-7,
- 53 Feagan EA, Dyck RF, Maton PN et al: Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis.. *Eur J Clin Invest.* 1982, 12, S.351-9,
- 54 Shine B, Berghouse L, Lennard-Jones JE, Landon J: C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta.* 1985, 148, S.105-9,
- 55 Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-amino-salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial.. *Br Med J.* 1989, 198, S.82-6,
- 56 Russel MG, Dorant E, Volovics A, Brummer RJ, Pop P, Muris JW, Bos LP, Limonard CB, Stockbrügger RW: High incidence of inflammatory bowel disease in The Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group.. *Dis Colon Rectum.* 1998, 41(1), S.33-40,
- 57 Fonager K, Sørensen HT, Olsen J: Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol.* 1997, 26(5), S.1003-8,
- 58 Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO: The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden.. *Gastroenterology.* 1991, 100(2), S.350-8,
- 59 Mate-Jimenez J, Muñoz S, Vicent D, Pajares JM: Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981-1988. *J Clin Gastroenterol.* 1994, 18(1), S.27-31,
- 60 Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N: Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four countries of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists.. *Scand J Gastroenterol.* 1996, 31(4), S.362-6,
- 61 Tragnone A, Corrao G, Miglio F, Caprilli R, Lanfranchi GA: Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Int J Epidemiol.* 1996, 25(5), S.1044-52,

- 62 Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P, Vassilakis S, Kouroumalis E, Vlachonikolis IG: Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study.. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996, *8(9)*, S.893-8,
- 63 Stonnington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJ: Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community.. *Gut.* 1987, *28(10)*, S.1261-6,
- 64 Perenboom RM, Rijk MC, Rikken GH, van Tongeren JH: The course of illness in ulcerative colitis. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990, *134(9)*, S.438-42,
- 65 Ritchie JK, Powell-Tuck J, Lennard-Jones JE: Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis.. *Lancet.* 1978, *1(8074)*, S.1140-3,
- 66 Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA: Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study.. *Gastroenterology* . 1983, *85(1)*, S.1-11,
- 67 Hiwatashi N, Yamazaki H, Kimura M, Morimoto T, Watanabe H, Toyota T: Clinical course and long-term prognosis of Japanese patients with ulcerative colitis.. *Gastroenterol Jpn.* 1991, *26(3)*, S.312-8,
- 68 Hiwatashi N, Yao T, Watanabe H, Hosoda S, Kobayshi K, Saito T, Terano A, Shimoyama T: Long-term follow-up study of ulcerative colitis in Japan.. *Gastroenterol.* 1995, *30(8)*, S.13-6,
- 69 Broström O: Ulcerative colitis in Stockholm County- a study of epidemiology, prognosis, mortality and cancer risk with special reference to a surveillance program.. *Acta Chir Scand Suppl.* 1986, *534*, S.1-60,
- 70 Watts JM, Dombal FT, Watkinson G, Goligher JC: Long-term Prognosis of Ulcerative Colitis. *Br Med J.* 1966, *1(5501)*, S.1447-1453,
- 71 Herold, G.: Kolorektales Karzinom. Hrsg.: Herold, G.: Innere Medizin. Band 2005. 2005 S.417,
- 72 Lehnert T, Methner M, Pollock A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C: Multiviszzerale Resektion kolorektaler Karzinome Langzeitergebnisse und Analyse prognostischer Faktoren. *Ann Surg.* 2002, *235(2)*, S.217-25,
- 73 Neuwirth,I.: Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms. 2006 urn:nbn:de:bvb:19-60274.
- 74 Moser G.: Leitlinie der DGVS: Psychosomatische Aspekte.. *Gastroenterology.* 2001, *39(1)*, S.67-8,
- 75 Brüning A.: Krankheitsbild. Hrsg.: Stange F.: Colitis ulcerosa Morbus Crohn. Bremen, Uni-Med Verlag AG, 1999 S.34-48,
- 76 Warwick S.: The natural history of ulcerative colitis. *Bailliere`s Clinical Gastroenterology.* 1997, *11*, S.53-64, 0-7020-2310-8.
- 77 Swaydan C.: Charakterisierung der Patienten mit Colitis ulcerosa im Zeitraum von 1975-1990 an der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock: unter besonderer Berücksichtigung der Azathioprintherapie. 1993

- 78 Raible A., Graepler F.: Endoskopie. Hrsg.: Hoffmann J.C., Kroesen A.J., Klump B.: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 1 Stuttgart, Thieme, 2004 S.102-107, 3131381118.
- 79 Autschbach F.: Pathologie der CED. Hrsg.: Hoffmann J.C., Kroesen A.J., Klump B.: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 1 Stuttgart, Thieme, 2004 S.110-117,
- 80 Feuser K., Bischoff S.C.: chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Hrsg.: BDI Berufsverband Deutscher Internisten e.V.: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. München, Elsevier, 2009 S.5-8, 9783437221361.
- 81 Lakatos PL, Lakatos L.: Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies.. *World J Gastroenterology*. 2008, *14*(25), S.3937-47,
- 82 Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, Tsianos E, Beltrami M, Odes S, Munkholm P, Vatn M, Stockbrügger RW, Moum B; European Callaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease.: Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected Eurpean cohort followed for 10 years.. *Gastroenterology*. 2007, *132*(2), S.507-15,
- 83 Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, Odes S, Mouzas IA, Beltrami M, Langholz E, Stockbrügger R, Vatn M, Moum B,; Eurpen Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD): Ulcerative colitis: patient charcteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort.. *Am J Gastroenterology*. 2007, *102*(8), S.1692-701,
- 84 Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ: Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: a literature review.. *Inflammatory Bowel Disease*. 2007, *13*(2), S.225-34,
- 85 Blanchard JF, Bernstein CN, Waida A, Rawsthorne P.: Small-area vriations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiology* . 2001, *154*(4), S.1101-1105,
- 86 Wright JP, Froggatt J, O Keefe EA, Ackerman S, Watermeyer S, Louw J, Adams G, Girdwood AH, Burns DG, Marks IN : The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J*. 1986, *70*(1), S.10-15,
- 87 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Waida A.: Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-baased study.. *Cancer*. 2001, *91*(4), S.854-62,
- 88 Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, Cho YK, Yu CS, Chou KS, Chung JW, Kim B, Choi KD, Kim JH: Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea.. *Inflamm Bowel Dis*.. 2007, *13*(3), S.278-83,

- 89 Kim BJ, Yang SK, Kim JS, Jeon YT, Choi H, Han DS, Kim HJ, Kim WH, Kim JY, Chang DK: Trends of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in Korea: A KASID study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009, *24(4)*, S.503-5,
- 90 Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ: Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* . 2007, *13(3)*, S.254-261,
- 91 Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK: An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008, *103(12)*, S.3167-82,
- 92 Salupere R: Inflammatory bowel disease in Estonia: a prospective epidemiologic study 1993-1998. *World J Gastroenterol.* 2001, *7(3)*, S.387-388,
- 93 Irvine EJ, Farrokhyar F, Swarbrick ET.: A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease.. *Scand J Gastroenterol.* 2001, *36(1)*, S.2-15,
- 94 Timmer A, Goebell H: Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995-a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol.* 1999, *37(11)*, S.1079-84,
- 95 Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Noerregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P; DCCD study group.: Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database.. *Am J Gastroenterol.* 2006, *101(6)*, S.1274-82,
- 96 Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL.: Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol.* 2004, *10(3)*, S.404-9,
- 97 Bresci G, Parisi G, Capria A: Duration of remission and long-term prognosis according to the extent of disease in patients with ulcerative colitis on continuous mesalamine treatment. *Colorectal Dis.* 2008, *10(8)*, S.814-7,
- 98 Selby W: The natural history of ulcerative colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997, *11(1)*, S.53-64,
- 99 Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ: Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese-population. *Am J Gastroenterol.* 2009, *104(3)*, S.647-54,
- 100 Michiner WM, Farmer RG, Mortimer EA: Long-term prognosis of ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *J Clin Gastroenterol.* 1979, *1(4)*, S.301-5,
- 101 Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA et al. : A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis.. *Am J Gastroenterol.* 2000, *95(5)*, S.1263-1276,

- 102 Reißmann A, Bischoff SC, Fleig WE: Akuter Schub. In: Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoff SC et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.. Z Gastroenterol. 2004, 42(9), S.994-998,
- 103 DHaens G, Lemmens L, Geboes K.: Intravenous Ciclosporin versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis.. Gastroenterol.. 2001, 120, S.1323-1329,
- 104 Sandborn WJ: Ciclosporine in ulcerative colitis: State of the art.. Acta Gastroenterol Belg. 2001, 64(2), S.201-204,
- 105 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A.: Ciclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy.. N Engl J Med. 1994, 330, S.1841-45,
- 106 Actis GC: Ciclosporin for steroid-refractory ulcerative colitis.. Am J Gastroenterol. 2000, 95, S.830,
- 107 Gonzales-Lama Y, Gisbert JP, Mate J.: The role of tacrolimus in inflammatory bowel disease: a systemic review. . Dig Dis Sci. 2006, 51, S.1833-1840,
- 108 Ogata H, Matsui T, Nakamura M et al.: A randomized dose finding study of oral tacrolimus therapy in refractory ulcerative colitis.. Gut. 2006, 55, S.1255-62,
- 109 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.. N Engl J Med. 2005, 353, S.2462-76,
- 110 Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al.: Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomised, placebo-controlled study.. Gastroenterol. 2005, 128, S.1805-11,
- 111 Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP.: The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30-year review.. Gut. 2002, 50(4), S.485-9,
- 112 Hoffmann RM, Kruis W.: Probiotika und Präbiotika-eine Renaissance?. Internist. 2002, 43, S.1400-06,
- 113 Sheil B, Shanahan F, O'Mahony L.: Probiotic effects on inflammatory bowel disease.. J Nutr. 2007, 137, S.819-24,
- 114 Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH.: Review article: Prebiotics in the gastrointestinal tract.. Aliment Pharmacol Ther. 2006, 24, S.701-14,
- 115 Böhm SK, Kruis W: Probiotika bei CED. Hrsg.: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2. Stuttgart, Thieme, 2008 S.199-209,
- 116 Hoffmann RM: Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Colitis ulcerosa. Hrsg.: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2. Stuttgart, Thieme, 2008 S.233-45,

- 117 Emmrich J, Petermann S, Nowak D, Beutner I, Brock P, Klingel R, Mausfeld-Lafidhiya P, Liebe S, Ramlow W: Leukocytapheresis(LCAP)in the management of chronic active ulcerative colitis- results of a randomized pilot trial.. Dig Dis Sci. 2007, 52(9), S.2044-53,
- 118 Heuschen G, Heuschen UA: Operationsindikationen und Verfahrenswahl bei Colitis ulcerosa. Hrsg.: Hoffmann JC, Kroesen AI, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED- Handbuch für Klinik und Praxis.. 2 Stuttgart, Thieme, 2008 S.325-34,
- 119 Evans JG: Trends in mortality from ulcerative colitis in England and Wales.. Gut. 1971, 12, S.119-22,

9 Posterpräsentation

05 2008

Digestive Disease Week in San Diego, California, USA

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J.Emmrich für die Bereitstellung des Themas, für die fachkundliche Betreuung bei inhaltlichen und organisatorischen Fragen und für die Hilfe bei der Präsentation der Ergebnisse auf der DDW. Frau Dipl.-Math. H. Krentz danke ich für die Hilfestellung und Bereitstellung von Mitteln für das Arbeiten mit Statistikprogrammen. Danken möchte ich ebenso Frau A. Schumacher für das geduldige Überbringen von Informationen zwischen Herrn Prof. Emmrich und mir. Großen Dank gebührt auch meinem lieben Freund S. Vidaković, meiner lieben Mutter Dr. M. Zahradka sowie meiner Freundin J.Lettow für die anspruchsvolle Durchsicht der Arbeit. Nicht zu vergessen Frau Dr. Schwesinger, die mir wie selbstverständlich die Daten von vielen ihrer langjährig betreuten Patienten anvertraute sowie den niedergelassenen Ärzten, die sich Zeit und Mühe nahmen mich in meiner Recherche zu unterstützen, wie Dr. H.J. Stelt, Dr. E. Brüggmann, Dr. R. Schwanitz, Dr. J. Combes, S. Grobbecke, Dr. H. Conrad, Dr. A. Budahn, Dr. Th. Lange, Dr. E. Liebe, Dr. Teichmann, Dr. S. Krüger, Dr. H. Saß, Dr. U. Berg, W. Groth, Dr. U. Kolp, Dr. B. Greibenow, Dr. D. Jung, Dr. C. Rohrbeck, Dr. H. Michold, Dr. Ch. Link, Dr. M. Walter, Dr. H. Seidenspinner, Dr. S. Peters, Dr. B. Flach, Dr. M.-Th. Scheller, Dr.D. Sehland, Dr. D.Jordan, Dr. B. Pause, Dr. G. Zelck, Dr. B. Allwardt.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt, keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet und sämtliche Stellen, die den benutzten Werken dem Wortlaut oder dem Sinne nach entnommen sind, mit Quellenangaben kenntlich gemacht sind. Dies gilt auch für bildliche Darstellungen, wie Tabellen.

Birgit Zahradka